UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Utilidad de un nuevo modelo de curvas personalizadas de peso fetal y neonatal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Agustina Eliana González Martín

Directores

Juan Antonio De León Luis
Nieves Luisa González González
Enrique González Dávila

Madrid

© Agustina Eliana González Martín, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE UN NUEVO MODELO DE CURVAS PERSONALIZADAS DE PESO FETAL Y NEONATAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Agustina Eliana González Martín

DIRECTORES

Profesor Juan Antonio De León Luis
Profesora Nieves Luisa González González
Profesor Enrique González Dávila

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

UTILIDAD DE UN NUEVO MODELO DE CURVAS PERSONALIZADAS DE PESO FETAL Y NEONATAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Agustina Eliana González Martín

DIRECTORES

Profesor Juan Antonio De León Luis
Profesora Nieves Luisa González González
Profesor Enrique González Dávila

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todos aquellos que, tanto a nivel profesional como personal, me han ayudado para llevar a cabo este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, la Profesora Nieves Luisa González, el Profesor Juan Antonio De León y el Profesor Enrique González, con sus conocimientos y apoyo me han guiado a través de cada una de las etapas de este trabajo. Gracias por las horas extras dedicadas, por la confianza depositada en mi y por brindarme la oportunidad de formar parte de este proyecto.

Agradecer a mis padres, Juan y Agustina, a los que les debo todo lo que soy. A mi hermana por su apoyo incondicional. Gracias por apoyarme aún cuando mis ánimos decaían.

Y por último agradecerle a mi compañero de vida, Alberto, por su paciencia y por no poner limitaciones a mi trabajo. Siempre estuviste ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante.

A todos, muchas gracias.

Índice

ABREVIATURAS

AEG: adecuado a la edad gestacional.
PEG: pequeño para la edad gestacional.
GEG: grande para la edad gestacional.
PFE: peso fetal estimado.
RCIU: restricción del crecimiento fetal intrauterino
Gr: Gramos
AFU: altura de fondo uterino
FUR: fecha de última regla.
LCC: longitud cráneo caudal.
RMN: resonancia magnética.
VS: versus.
OMS: organización mundial de la salud.
DBP: diámetro biparietal
CC: circunferencia cefálica
CA: circunferencia abdominal
LF: longitud de fémur
EF: edad gestacional
IMC: índice de masa corporal
CC: *curvas customizadas*
TOW: *term optimal weight*
MGRS*: multicenter Growth Reference*
IG-21: INTERGROWTH-21
EEUU: Estados Unidos.
NICHD: Estudio del Instituto nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Sriver
OCDE: Organización Internacional para la Cooperación y el Desarrollo Económico.
DG: diabetes gestacional.
PP: Parto prematuro.
HTA: hipertensión arterial.
EG: edad gestacional.
EM: edad materna
TM: talla materna
CST: cesárea segmentaria transversa.
DPC: desproporción pélvico cefálica.
UCIN: unidad de cuidados intensivos.
OR: odds ratio
RR: riesgo relativo.

Índice

ÍNDICE

1. RESUMEN 11

2. INTRODUCCIÓN 17

2.1 CRECIMIENTO FETAL NORMAL 18

2.2 ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO FETAL 20

2.3 CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LAS ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO FETAL. 22

2.4 DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO FETAL. 24

2.4.1 Valoración clínica: medida de la altura del fondo uterino. 24

2.4.2 Estimación del peso fetal (PFE). 25

a. Establecer correctamente la edad gestacional. 25
b. Estimación ecográfica del peso fetal (PFE). 26
c. Valoración de la velocidad de crecimiento fetal. 28
d. Determinación del percentil de peso fetal: curvas y tablas de peso fetal y neonatal. 30

2.5 MODELOS DE TABLAS Y CURVAS DE PESO FETAL Y NEONATAL. 31

Hadlock y cols[84] 32

Gardosi y cols. (1995)[85] 34

Carrascosa y cols. (2008)[86] 37

Figueras y cols. (2008)[19] 40

González González y cols. (2013)[87] 42

INTERGROWTH-21ST (IG-21) (2014)[88] 46

Organización Mundial de la Salud (OMS)(2015)[89] 49

Estudio del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedey Sriver, (NICHD) (2015)[90] 52

1.6 PESO MATERNO ANÓMALO Y GESTACIÓN 56

2.6.1 Obesidad y embarazo. 57

2.6.2 Delgadez materna y embarazo. 67

3. JUSTIFICACIÓN 71

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 73

5. MATERIAL Y MÉTODOS 75

Índice

5.1 CONSTRUCCIÓN DEL NUEVO MODELO DE CURVAS PERSONALIZADAS DE PESO FETAL Y NEONATAL. 78
a. Cálculo del peso fetal óptimo 78
b. Cálculo de percentiles 79

5.2 VALIDACIÓN INTERNA DEL NUEVO MODELO. COMPARACIÓN ENTRE MODELOS Y RESULTADOS PERINATALES. 80

5.3 VALIDACIÓN EXTERNA DEL NUEVO MODELO. COMPARACIÓN ENTRE MODELOS Y RESULTADOS PERINATALES. 82

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 83

6. RESULTADOS 84

6.1 CONSTRUCCIÓN DE UN NUEVO MODELO DE CC DE PESO FETAL Y NEONATAL. 85

6.2 VALIDACIÓN INTERNA DEL MODELO DE CURVAS PERSONALIZADAS $CC_{(18.5\text{-}25).}$ 88

6.3 VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO DE CURVAS CUSTOMIZADAS, $CC_{(18.5\text{-}25).}$ 98

7. DISCUSIÓN....108

8. CONCLUSIONES....117

9. BIBLIOGRAFÍA....119

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: velocidad de crecimiento durante la gestación.

Figura 2. Tasa de éxitus fetal y PEG según percentiles customizados y poblacionales.

Figura 3. Modelo de curvas perzonalizadas de González González y cols.

Figura 4. Distribución del peso fetal estimado por raza / etnia y gestación según el Estudio del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedey Sriver, (NICHD).

Figura 5. Imagen tomada del informe "The heavy burden of obesity" de la Organización Internacional para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE, 2019).

Figura 6. Muestra la distribución de gestantes con IMC inferior, normal y superior asistidas en el en el Hospital Universitario Virgen de la Arraixaca de Murcia o en el Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, en el año 2018.

Figura 7. Muestra utilizada para la construcción y validación interna de un nuevo modelo de curvas personalizadas ($CC_{18.5\text{-}25}$).

Figura 8. Casos incluidos para la validación externa tras aplicar los criterios de exclusión.

Figura 9. Clasificación de los recién nacidos como grandes para la edad gestacional (GEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

Figura 10. Clasificación de los recién nacidos como pequeños para la edad gestacional (PEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

Índice

Figura 11. Clasificación de los recién nacidos como grandes para la edad gestacional (GEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

Figura 12. Clasificación de los recién nacidos como pequeños para la edad gestacional (PEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de peso fetal intraútero para la población de EEUU. Representa los percentiles (P) 3,10,50,90 y 97 de la población a estudio.

Tabla 2. Tabla de distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidos, tomada de Carrascosa y cols**.**

Tabla 3. Tabla de Distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidas tomada de Carrascosa y cols.

Tabla 4. La tabla incluye los pesos de fetos/ recién nacidos tomada de González y col. Representa los percentiles de peso obtenidos para cada EG y sexo para fetos y recién nacidos entre las semanas 26 y 42.

Tabla 5. La tabla incluye los pesos de fetos/ recién nacidas tomad de González y col[87]. Representa los percentiles de peso obtenidos para cada EG y sexo para fetos y recién nacidos entre las semanas 26 y 42.

Tabla 6. Modelo de crecimiento Intergrowth-21: peso al nacimiento entre la semana gestacional 33-42 en recién nacidos. Representa la distribución percentilada de los valores del peso (g) al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidos

Tabla 7. Modelo de crecimiento Intergrowth-21: peso al nacimiento entre la semana gestacional 33-42 en recién nacidos. Representa la distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidas.

Tabla 8. Tabla que representa el peso fetal estimado para mujeres entre las semanas 14 y 40 de gestación[89] .

Tabla 9. Tabla que representa el peso fetal estimado para varones entre las semanas 14 y 40 de gestación, tomada del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2015).

Índice

Tabla 10. Modelos de curvas de crecimiento neonatal y fetal ordenados cronológicamente, tomada del estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2015). .

Tabla 11. Los rangos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para personas adultas.

Tabla 12. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en España.

Tabla 13. Características maternas y fetales de la muestra utilizada para el cálculo de las curvas percentiladas personalizadas de peso fetal y neonatal.

Tabla 14. Coeficientes de curvas personalizadas convencionales y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5-25)}$ para la predicción del peso óptimo.

Tabla 15. Resultados perinatales de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5-25)}$

Tabla 16.-Comparación de los resultados perinatales obtenidos en los tres grupos de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) indicados, con respecto al grupo de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional ($\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$) según ambos modelos de curvas personalizadas (CC y $CC_{(18.5-25)}$), ajustados por la edad gestacional.

Tabla 17. Resultados perinatales para pequeño para la edad gestacional (PEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5-25)}$.

Tabla 18. Comparación de los resultados perinatales obtenidos en los tres grupos de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) indicados, con respecto al grupo de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional ($\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$) según ambos modelos de curvas personalizadas (CC y $CC_{(18.5-25)}$) ajustados por la edad gestacional.

Índice

Tabla 19. Resultados perinatales de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5\text{-}25)}$

Tabla 20. Comparación de los resultados perinatales obtenidos en los tres grupos de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) indicados, con respecto al grupo de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional ($\mathbf{AEG}^{\boldsymbol{por\ ambas\ CC}}$) según ambos modelos de curvas personalizadas (CC y $CC_{(18.5\text{-}25)}$), ajustados por la edad gestacional.

Tabla 21. Resultados perinatales para pequeño para la edad gestacional (PEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5\text{-}22)}$.

1. RESUMEN

TÍTULO DEL ESTUDIO:

"Utilidad de un nuevo modelo de curvas personalizadas de peso fetal y neonatal"

OBJETIVO:

El objetivo del estudio fue construir un nuevo modelo de curvas personalizadas (CC), considerando la delgadez y la obesidad materna como enfermedad y por tanto como causa de exclusión de los cálculos, y valorar su eficacia para identificar a los fetos y recién nacidos pequeños y grandes para la edad gestacional (PEG y GEG) con resultados perinatales adversos, comparándola con la de los modelos de CC convencionales.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Para construir el nuevo modelo de CC se valoraron 20331 gestaciones asistidas en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Además de considerar como criterio de exclusión, de la muestra utilizada para los cálculos del modelo de curvas de peso fetal, la patología materna asociada, la inducida por el embarazo y la fetal, se consideraron enfermedad la delgadez y la obesidad materna de la gestante al inicio del embarazo (índice de masa corporal (IMC) < 18.5 o > 25 kg/m^2). La muestra final quedó constituida por 11604 gestantes. Una vez construido el nuevo modelo de $CC_{(18.5-25)}$, se validó internamente, utilizándolo para clasificar por pesos a los recién nacidos incluidos en la totalidad de la muestra. Los resultados perinatales de los grupos de neonatos identificados como AEG, GEG y PEG se compararon con los obtenidos al clasificarlos por pesos según el modelo convencional de CC. La validación externa de las $CC_{(18.5-25)}$ se realizó comparando la eficacia de los modelos para identificar a los recién nacidos AEG, GEG y PEG con riesgo de resultados perinatales adversos en una muestra de 14740 gestantes asistidas en el Hospital Universitario Vall d´Hebrón.

Resumen

Los ORs de los resultados perinatales adversos de cada grupo se calcularon mediante análisis de regresión logística, tomando como referencia el grupo $\mathrm{AEG}^{por\ ambas\ CC}$ (OR=1) . Los intervalos de confianza del pH se calcularon mediante un análisis de covarianza. La edad gestacional se consideró como covariable.

RESULTADOS:

Se construyó un nuevo modelo de curvas de peso fetal y neonatal personalizadas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

- **Validación interna**:
- **Recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG):** los resultados perinatales adversos fueron peores en el grupo de GEG según $CC_{(18.5\text{-}25)}$, que en el grupo de $GEG_{CC}^{sólopor}$ (p<0.001). Los ORs de las cesáreas (CST) [OR= 1.73 (IC 95%: 1.42-2.11)] y de las cesáreas por desproporción pélvico cefálicas (DPC), [OR= 3.08, (IC 95%: 2.38-4.10) fueron significativamente más altos en el grupo de $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ que en el grupo de $GEG_{CC}^{sólopor}$. Estas diferencias aumentaron significativamente con la edad gestacional.
- **Recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG):** las tasas de parto por CST, CST por SPBF e ingreso en UCIN resultaron significativamente más altas en el grupo de PEG por $CC_{(18.5\text{-}25)}$ que en el grupo $PEG_{CC}^{sólopor}$, (p <0.001). Los Ors obtenidos al valorar el Apgar < 5 al minuto y cinco minutos, los ingresos en UCIN y la mortalidad perinatal, fueron significativamente mayores en el grupo de recién nacidos $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ que en el grupo de niños $\mathrm{PEG}_{CC}^{sólopor}$. Estas diferencias disminuyeron significativamente al aumentar la edad gestacional.
- **Validación externa:**

Resumen

- **Recién nacidos GEG:** los resultados perinatales fueron peores en el grupo de recién nacidos $\mathrm{GEG}_{\mathrm{CC}}^{\text{sólo por}}$ que en el grupo de los clasificados como AEG y GEG según el nuevo modelo de $CC_{[18.5\text{-}25)}$.
- **Recién nacidos PEG:** las tasas de resultados perinatales adversos fueron significativamente mayores en el grupo de recién nacidos $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ que el grupo $AEG_{(18,5\text{-}25)}$. .

CONCLUSIONES:

En la validación interna del nuevo modelo construido se observó que el modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ permite una identificación más precisa de los fetos GEG y PEG con alto riesgo de resultado perinatal adverso que el modelo de CC convencional. Las ventajas diagnósticas que aporta el nuevo modelo al identificar a los recién nacidos GEG y PEG aumentan y disminuyen, respectivamente, con la edad gestacional.

En la validación externa del nuevo modelo construido no pudieron confirmarse las ventajas del nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ para identificar a los GEG con riesgo de resultado perinatal adverso observadas en la validación interna Se ratificó que el nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ resulta más eficaz para identificar a los PEG con alto riesgo de resultados perinatales adversos, y que esta ventaja disminuye progresivamente al aumentar la edad gestacional.

PALABRAS CLAVE: Obesidad materna; delgadez materna, bajo peso; IMC; peso fetal; peso al nacimiento; curvas de crecimiento personalizadas; grande para la edad gestacional; pequeño para edad gestacional; resultados perinatales.

Resumen

SUMMARY

TITLE: "Utility of a new model of customized fetal and neonatal weight charts".

AIM:

The aim of the study was determine if customized fetal growth charts developed, excluding obese and underweight mothers ($CC_{(18.5\text{-}25)}$) , are better than customized curves (CC) at identifying small and large fetuses (PEG and GEG) at risk of perinatal morbidity, compared with conventional customized charts.

MATERIAL AND METHODS:

Data from 20331 infants was used to construct conventional CC and from 11604 for $CC_{(18.5\text{-}25),}$ after excluding the cases with abnormal maternal body mass index (BMI), <18.5 and >25 . After building the new $CC_{(18.5\text{-}25),}$ it was internally validated, using it to classify newborns included in the sample by weight as SGA (small for gestational age), LGA (large for gestational age) and AGA (appropriate for gestational age) and the perinatal outcomes were compared between LGA or SGA according to each model. In the external validation of the $CC_{(18.5\text{-}25),}$ the efficacy of de both models for diagnosing AGA, PEG and SGA newborns at risk of adverse perinatal outcomes was compared in a sample of 14740 pregnant women from the Vall d´Hebrón University Hospital.

Logistic regression was used to calculate the OR of outcomes by group, taking as reference group $\mathrm{AGA}^{by\ both\ CC}$ (OR=1), and with gestational age as covariable. The confidence intervals of pH were calculated by analysis of covariance.

RESULTS:

Resumen

- **Internal Validation:**
  - **Large for gestational age newborns (LGA):**the rate of cesarean and CPD were higher in $LGA_{CC_{(18.5-25)}}^{onlyby}$ than in LGA_{CC}^{onlyby} p<0.001). The ORs of caesarean section [OR= 1.73 (IC 95%: 1.42-2.11)] and of caesarean section due to cephalopelvic disproportion [OR= 3.08, (IC 95%: 2.38-4.10) were significantly higher in $LGA_{CC_{(18.5-25)}}^{onlyby}$ than in LGA_{CC}^{onlyby}. This benefit increase respectively with gestational age.
  - **Small for gestational age newborns (SGA):** caesarean section and caesarean section due to fetal distress, admission to neonatal intensive care unit and perinatal mortality rates were significantly higher in PEG by $CC_{(18.5-25)}$ than in PEG_{CC}^{onlyby}, (p <0.001). The ORs of Apgar<5 at 1st and 5º minute, admission to neonatal intensive care unit and perinatal mortality were significantly higher in $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{onlyby}$ than in PEG_{CC}^{onlyby} . This benefit decrease respectively with gestational age.

- **External validation:**
  - **Large for gestational age newborns (LGA):** perinatal outcomes were worse in LGA_{CC}^{onlyby} newborns than in AGA y LGA by $CC_{[18.5-25)}$.
  - **Small for gestational age newborns (SGA): the rates of perinatal outcomes** were significantly higher in $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{onlyby}$ than in $AGA_{(18,5-25)}$.

CONCLUSION:

In the internal validation, the use of $CC_{(18.5-25)}$ allowes a more accurate identification of LGA and SGA infants at risk of adverse perinatal morbidity than conventional CC. This benefit increase and decrease respectively with gestational age. In the externa validation, $CC_{(18.5-25)}$ allowes a more accurate identification of SGA at risk if adverse perinatal outcome but not GEG at risk of adverse perinatal outcomes.

Resumen

KEY WORDS: Maternal obesity; maternal thinness, underweight; BMI; fetal weight; birth weight; customized growth charts; large for gestational age; small for gestational age; perinatal outcomes.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 CRECIMIENTO FETAL NORMAL

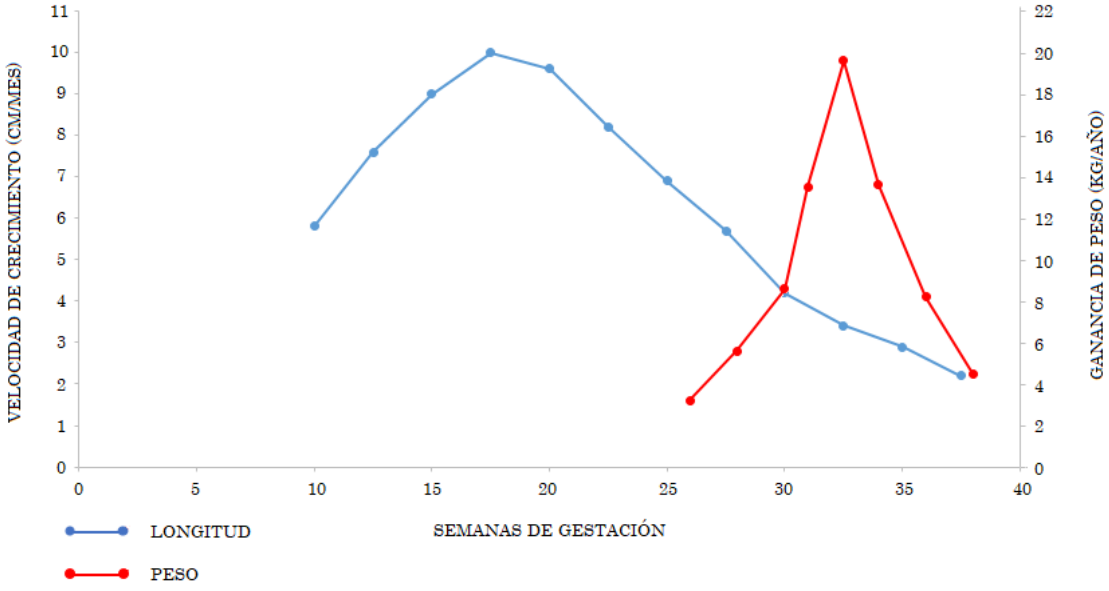
Un feto adecuado a la edad gestacional (AEG) es aquel cuyo peso está dentro del rango normal para su edad gestacional. El feto AEG normalmente es el que tiene un peso fetal estimado (PFE) y/o parámetros biométricos individuales entre los percentiles 10 y 90[1].

El desarrollo y el crecimiento fetal dependen de factores maternos, fetales, placentarios y externos, combinados con el potencial genético de crecimiento predeterminado de cada feto[2]. Cuando las circunstancias son óptimas, ninguno de estos factores ejerce un efecto limitante en el crecimiento y desarrollo fetal, permitiendo una completa maduración funcional y crecimiento, según el potencial genético. Los estudios intergeneracionales basados en la población sobre el peso al nacer han llegado a la conclusión de que los factores genéticos representan entre el 30-50 % de la variación en el peso al nacer, mientras que el resto se debe a factores ambientales[3–5].

La velocidad de crecimiento fetal se define como la tasa de crecimiento fetal en un intervalo de tiempo determinado. El crecimiento fetal no puede representarse como una línea recta, ya que la velocidad de crecimiento varía a lo largo de la gestación.

En cuanto a medidas biométricas, la tasa de cambio en el diámetro biparietal, la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur alcanzan picos iniciales a las 13, 14, 15 y 16 semanas, respectivamente, y luego tiene una segunda aceleración de 19 a 22 y de 27 a 31 semanas, respectivamente[6]. Los mecanismos causantes del crecimiento fetal también varían, durante el primer semestre el crecimiento fetal es sobre todo por mitosis celular, y en el último trimestre disminuye la frecuencia de mitosis y aumenta el tamaño celular[7].

Figura 1: velocidad de crecimiento durante la gestación. El aumento de longitud es máximo sobre la semana 20 de gestación. El aumento de peso alcanza su máximo a mitad del tercer trimestre. Por tanto en la semana 28 de gestación el feto ya mide un 70% de lo que medirá a término, pero sólo pesa un tercio de lo que pesará a término[8].



En la práctica clínica es difícil establecer de forma concreta el potencial de crecimiento de cada feto, por lo que se precisan criterios objetivos y mesurables que concreten la definición de crecimiento fetal "normal" en curvas poblacionales específicas[9].

2.2 ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO FETAL

Los trastornos de crecimiento fetal principalmente consisten en la restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCIU), a menudo asociada con pequeño para la edad gestacional (PEG) y por otro lado el diagnóstico de feto grande para la edad gestacional (GEG). Ambos trastornos se asocian a resultados maternos y perinatales adversos.

Un feto PEG es aquel con un peso PFE por debajo del umbral predefinido para su edad gestacional. Generalmente presentan un PFE o circunferencia abdominal por debajo del percentil 10[10]. Esta entidad afecta al 10% de los fetos[11,12]. El feto PEG puede tener un crecimiento disminuido debido a múltiples causas. Podemos clasificar al feto pequeño en función de la etiología de la siguiente manera:

- ***PEG anormal**:* fetos con un PFE por debajo del percentil 10 secundario a una patología externa a la placenta. Por ejemplo, un proceso infeccioso o alteración genética. Representan un 10-20% de los fetos PEG[13,14.]

- ***PEG constitucional**:* son fetos con un PFE entre los percentiles 3 y 10, con Doppler normal y con una valoración anatómica dentro de los límites de la normalidad. Representan entre el 50-70% de los fetos PEG. Se trata de fetos sanos cuyo potencial de crecimiento no se encuentra alterado[13,14.]

- ***RCIU:*** es el término empleado para designar a los fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento. En este grupo existe una insuficiencia placentaria. Por definición, los fetos con RCIU pueden ser aquellos que presenten[15,16]:

    - PFE menor al percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.

- PFE inferior al percentil 3 independientemente del Doppler.

La RCIU, representa el 20-30% de los fetos PEG y se define como la imposibilidad para alcanzar el potencial de crecimiento fetal. Se estima que la incidencia de RCIU grave es de, aproximadamente, el 3 % de los embarazos y se asocia al 30 % del total de la mortalidad perinatal y de morbilidad grave[17,18]. Un feto que no logra su potencial de crecimiento no necesariamente tiene que ser PEG y viceversa. Se ha visto que de la totalidad de fetos que crecen en un percentil menor a 10, entre el 70-80% corresponde a fetos constitucionalmente pequeños que realmente representan un extremo del espectro del tamaño normal[19]. Por ello, debe hacerse una distinción entre fetos constitucionalmente pequeños y con crecimiento restringido. Si bien un feto con crecimiento restringido tiene un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal, un feto constitucionalmente pequeño no tiene este mayor riesgo[20].

En el otro extremo están los fetos grandes para la edad gestacional (GEG). La definición más aceptada de GEG es la de un feto con un peso para su edad gestacional que supera el percentil 90. Representan el 10% de los fetos[21]. La macrosomía a término generalmente se refiere a un peso por encima de un límite fijo (4,000 o 4,500 gr.). También se ha planteado un sistema de clasificación: grado 1 para recién nacidos de entre 4000 y 4499 gr; grado 2 para recién nacidos de 4500-4999 gr; y grado 3 para recién nacidos de más de 5,000 gr. La prevalencia a nivel mundial de recién nacidos con peso ≥ 4000 gr. es aproximadamente del 9% y del 0.1 % para aquellos con un peso mayor ≥ 5000 gr. Con variaciones entre países[22,23].

2.3 CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LAS ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO FETAL.

Está bien establecido que tanto el bajo peso al nacer como la macrosomía fetal se asocian a mayor morbimortalidad perinatal. La importancia del diagnóstico de restricción del crecimiento se basa en que esta patología se considera un contribuyente principal a la mortalidad y morbilidad perinatal.

La RCIU se asocia con un 50% de las muertes perinatales que ocurren prematuramente y del 20% a término[24,25]. Los recién nacidos con restricción del crecimiento tienen un riesgo aumentado de complicaciones: prematuridad, asfixia perinatal, deterioro en la termorregulación, hipoglucemia, policitemia, alteración de la función inmunitaria, hipocalcemia, muerte fetal, muerte neonatal y retraso del desarrollo neurológico[26–28]. Está descrito que hasta un 15% de fetos con restricción del crecimiento, pueden desarrollar algún grado de daño neurológico evidente como por ejemplo encefalopatía hipóxico-isquémica, leucomalacia y/o parálisis cerebral. En lo que respecta al neurodesarrollo se han observado alteraciones neuromusculares, dificultades de aprendizaje y alteraciones conductuales[29].

En cuanto a la morbilidad a largo plazo, existe evidencia de su asociación con el síndrome metabólico y enfermedades crónicas del adulto[30]. Según la hipótesis de Barker y Hales, la exposición a condiciones ambientales desfavorables en un periodo de tiempo crítico puede ocasionar una reprogramación o "programming" endocrino-metabólico por parte del feto que le permite compensar el ambiente hostil en el útero[31,32]. Este “programming” que frecuentemente permite sobrevivir al periodo fetal puede dar lugar a consecuencias negativas que aparecerán postnatalmente, en la infancia y/o en la vida adulta[33,34] . Además, se ha observado que la secuencia de bajo peso al nacer seguido de una ganancia de peso rápido durante el periodo postnatal temprano ("catch-up" positivo) se asocia a un incremento del riesgo de sufrir las patologías antes descritas[17,35].

Entre las complicaciones asociadas al excesivo crecimiento intrauterino están el incremento del riesgo de distocia de hombros, lesiones del plexo braquial, fracturas y asfixia perinatal, en lo que respecta al feto. Además, la mortalidad del feto macrosómico, también será mayor que en los de peso normal. Con pesos de 4000-5000 gr. se ha informado de una tasa de mortalidad fetal del 2‰ en recién nacidos de madres no diabéticas y del 8‰ en diabéticas, y para pesos de 5000-5500 gr. este porcentaje aumenta al 5- 18 ‰ en no diabéticas y al 40‰ en diabéticas[36–38].

Las madres de recién nacidos macrosómicos tienen mayor probabilidad de sufrir lesiones del canal del parto, rotura uterina, hemorragia posparto, atonía uterina, parto instrumental, cesárea y trabajo de parto prolongado[39]

El exceso de crecimiento intrauterino también se va a asociar a un aumento de riesgo a largo plazo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. En diversos estudios se ha vinculado el exceso de desarrollo intrauterino de los hijos de madres diabéticas, obesas, e incluso de gestantes sin patología evidente, con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico en la infancia o en la edad adulta, lo cual perpetuaría este ciclo en las siguientes generaciones[40–42].

2.4 DIAGNÓSTICO DE LAS ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO FETAL.

2.4.1 Valoración clínica: medida de la altura del fondo uterino.

La medida de la altura del fondo uterino (AFU) es una técnica sencilla, económica y reproducible. Consiste en medir la distancia desde la sínfisis púbica al fondo uterino con una cinta métrica. Se aplica en gestantes con más de 24 semanas de gestación aproximadamente cada 2-3 semanas.

La evidencia sobre la eficacia de esta técnica, para el diagnóstico de trastornos del crecimiento fetal, es controvertida. La sensibilidad de los estudios publicados varía desde un 13 a 86%[43–47]. Entre los factores que pueden afectar la sensibilidad incluyen: factores maternos (índice de masa corporal, el volumen de la vejiga, la paridad y el grupo étnico), factores fetales: (presentación podálica y situación transversa)[7] y variaciones inter-observador[44,45,48,49]. La sensibilidad parece mejorar cuando todas las medidas son obtenidas por el mismo operador utilizando el lado no marcado de la cinta[49] (para reducir el sesgo) y se realizan medidas seriadas que permitan evaluar un crecimiento fetal personalizado[50–52]. En 1999, Gardosi y Francis[53] informaban que utilizar una curva personalizada de AFU casi duplicaba la tasa de detección de trastornos de crecimiento En 2009, Morse y cols[54] presentaron un protocolo estandarizado para evaluar la medición de la AFU trazando los valores en gráficos personalizados a partir de la semana 26-28. La conclusión principal del estudio fue que una sola medida de la AFU por debajo del percentil 10 o una curva de crecimiento lenta o estática eran indicación para llevar a cabo la evaluación del peso fetal estimado mediante ecografía.

2.4.2 Estimación del peso fetal (PFE).

Para establecer que un feto o recién nacido presenta alteraciones en el desarrollo intrauterino es imprescindible:

1. Determinar correctamente la edad gestacional.
2. Utilizar el mejor método posible para estimar el peso fetal.
3. Disponer de tablas y curvas de referencia de normalidad del crecimiento fetal adecuadamente construidas

a. Establecer correctamente la edad gestacional.

Un requisito fundamental en la adecuada evaluación del crecimiento fetal es conocer la edad gestacional exacta del feto. Aunque podemos establecer la edad gestacional mediante la fecha de la última regla (FUR), existen numerosos factores que limitan el rendimiento del diagnóstico a través de este parámetro[55–57]. Entre alguno de ellos: ciclos menstruales irregulares, duración del tiempo entre fertilización e implantación, toma de anticonceptivos, presencia de sangrado precoz, pacientes que no recuerdan con seguridad la fecha de su último período menstrual.

Es la ecografía, a través de la medición de la longitud craneocaudal (LCC), el método más preciso para determinar la edad gestacional. Este parámetro se debe cuantificar entre las 8-14 semanas de gestación (LCC <84 mm), utilizando el método propuesto por Robinson y cols[58]. Si la LCC es ≥ 84 mm, la datación se realizará midiendo el diámetro biparietal (DBP). Según método propuesto por Mul y cols[59], aunque esta medida resultará menos precisa[60,61]. Una vez establecida la edad gestacional mediante la ecografía del primer trimestre, no se deben utilizar las exploraciones posteriores para su cambio[60].

b. Estimación ecográfica del peso fetal (PFE).

Existen diversas formas de estimar el peso fetal, siendo la ecografía a través de fórmulas matemáticas la más utilizada. Aunque la valoración clínica de la altura del fondo uterino sigue teniendo valor, la ecografía se ha convertido en la técnica estándar para la estimación de peso fetal por su fiabilidad y reproducibilidad. Se ha comprobado que la validez de este método va a depender principalmente de factores relacionados con el examen ecográfico (calidad del dispositivo) experiencia del profesional, perfil materno (obesidad y cicatrices), condiciones feto-placentarias y la fórmula utilizada[62] .

Dentro de las numerosas fórmulas desarrolladas para establecer el peso fetal, las más utilizada es la de Hadlock[63,64]. Hadlock y cols[63,64] propusieron diferentes fórmulas para el cálculo del PFE siendo la más utilizada la que incluye el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal y la longitud fémur. La inclusión de estos tres parámetros permitió estimar de forma más aproximada el peso fetal, con un error de más o menos un 15%[65].

Fórmulas para el cálculo de peso fetal estimado (PFE) propuestas por Hadlock que incluyen los tres parámetros: cefálico, abdominal y femoral:

- ***Fórmula 1.*** *Propuesta por Hadlock en 1984 (Radiology, 1984[66]): $log_{10}PE=1.4787+(0.001837xDBP^2)+0.0458\cdot PA+(0.158xLF)-(0.003343xPAxLF)$*
- ***Fórmula 2.*** *Propuesta por Hadlock en 1984 (Radiology, 1984[66]): $log_{10}PE=1.5662-(0.0108xPC)+(0.0468xPA)+(0.171xLF)+(0.00034xPC^2)-0.003685xPAxLF$*
- ***Fórmula 3.*** *Propuesta por Hadlock en 1984 (Radiology, 1984[66]): $log_{10}PE=1.5662-(0.0108xPC)+(0.0468xPA)+(0.171xLF)+(0.00034xPC^2)-(0.003685xPAxLF).$*
- ***Fórmula 4.*** *Propuesta por Hadlock en 1985 (AJOG 1985[67]): $log_{10}PE=1.3596+(0.0064xPC)+(0.0424xPA)+(0.174xLF)+(0.00061xDBPxPA)-(0.00386xPAxLF)$.*
- ***Fórmula 5.*** *Propuesta por Hadlock en 1985: (AJOG 1985[67]): $log_{10}PE=1.326-(0.00326xPAxLF)+(0.0107xPC)+0.0438xPA+(0.158xLF)$*

Está descrito que la diferencia media entre el peso estimado ecográficamente y el peso real en el momento del nacimiento puede oscilar entre un 6% y 15%[62]. La precisión en la estimación ecográfica del peso fetal va a depender del rango de peso al nacimiento: cuando el peso del recién nacido es menor a 2500 grs., el error absoluto es de 10.5% a 11%; para pesos entre 2500 y

4000 grs., el error es del 7% a 10.5% y en pesos mayores a 4000 grs., de 8% a 9%[68,69]. La circunferencia abdominal es el mejor predictor aislado del peso fetal. La adición de más parámetros no mejora la predicción del peso fetal[63,70], mientras que las fórmulas que usan sólo uno o dos parámetros biométricos son menos precisas[65,71].

El uso de la **ecografía tridimensional** podría mejorar la estimación del peso fetal. Varios estudios han demostrado que el cálculo del volumen fetal del muslo y la parte superior del brazo permiten una mejor predicción que los modelos convencionales en 2D[69–72]. Como desventajas de esta técnica tenemos el mayor coste, requiere más tiempo para su realización y la dificultad de la técnica se incrementa en el segundo y tercer trimestre. Aun así, los datos continúan siendo limitados e inconsistentes[67,71].

Como método para disminuir la tasa de error en el cálculo del peso fetal, también surge la utilización de la **resonancia magnética (RNM).**

En 1994, se introdujo la RNM para el cálculo del peso fetal. Esta herramienta mide el volumen corporal fetal y a través de una fórmula lo convierte en peso fetal[75]. La estimación del peso fetal mediante ecografía se basa principalmente en un algoritmo que tiene en cuenta la medición del diámetro biparietal, la circunferencia de la cabeza, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur. La estimación del peso fetal mediante RNM se basa en una de las siguientes fórmulas:

Resonancia magnética: la estimación del peso fetal (en kilogramos) = 1.031 × volumen corporal fetal (en litros) +0.12

Resonancia magnética: la estimación del peso fetal (en gramos) = 1.2083 × volumen corporal fetal (en mililitros) ˆ0.9815

Kadji y cols.[74] publicaron una revisión de la bibliografía en la que concluyeron que el error en la estimación del peso fetal mediante RNM era del 2.6% al 3.7%, cuando las medidas se realizaban antes de la semana postparto; para los mismos fetos, el error asociado a la ecografía bidimensional varió entre un

6.3% y 11.4%[75]. Por otro lado, Malin y cols[76] publicaron un metaanálisis en 2016 en el que también compararon la capacidad de predicción (para pesos mayores de 4000 gr. o del percentil 90) de la RNM con la ecografía bidimensional. Concluyendo que la RNM obtuvo una mayor sensibilidad que la ecografía (93% vs 56%), pero si se comparaba sólo una la medida de la circunferencia abdominal, mayor a 35 cm, la diferencia no era estadísticamente significativa (93% vs 80%)[76]
El peso estimado por RNM tiene mejor correlación con el peso al nacimiento que la ecografía independiente de la fórmula utilizada. Sin embargo, las diferencias no son significativas desde el punto de vista clínico y la RNM tiene un mayor coste, lo que la hace poco aplicable a la práctica clínica[75].

c. Valoración de la velocidad de crecimiento fetal.

Esta modalidad surge como estrategia para mejorar el diagnóstico del retraso de crecimiento intrauterino, ya que, a pesar de los avances, los sistemas de evaluación actual no permiten disminuir del todo la tasa de falsos positivos PEG que realmente son constitucionalmente pequeños y la tasa de falsos negativos PEG que tienen un percentil mayor a 10 pero que si presentan un retraso del crecimiento[77]. La evaluación del crecimiento de forma individualizada, a través de las curvas de velocidad de crecimiento, se propone al considerar que el crecimiento fetal es un proceso complejo, que puede verse afectado negativamente de diferentes maneras, en diferentes individuos[78]. En 1984, Rossavik y Deter[79] elaboraron un modelo matemático de crecimiento fetal capaz de predecir cambios en los valores del parámetro elegido con el avance de la gestación:

$$P = c\,(t)\,k + s\,(t)$$

P es el crecimiento del parámetro biométrico elegido, t = tiempo del embarazo cuando se realizó la observación y c, k, s son los coeficientes del modelo.

En 2004 Deter y cols[80] introdujeron el concepto de evaluación del crecimiento individualizado. Este modelo asume un crecimiento fetal perfecto

durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Se realizan dos ecografías previas a la semana 26 de gestación, usadas como referencia. Las medidas del tercer trimestre se comparan con las pronosticadas por las medidas del segundo trimestre para el feto específico y no con un estándar de población, por lo que se usa el feto como su propio control. De este modo, se calcula la trayectoria de crecimiento esperado al final del segundo trimestre y tercer trimestre de un feto individualmente y luego compara el crecimiento real y el esperado en el tercer trimestre. Varios conjuntos de parámetros anatómicos (perfil de Crecimiento Prenatal y el perfil de crecimiento neonatal) se utilizan en los modelos. Las trayectorias de crecimiento calculado de la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal (CA), la circunferencia del muslo, la longitud de la diáfisis femoral y el peso estimado se incorporan en los modelos.

La evidencia de que este método mejora significativamente el diagnóstico de RCIU, es controvertida. En una revisión realizada por Liran y cols[81] sobre los resultados publicados hasta el momento, los autores llegan a la conclusión de que, en población de bajo riesgo, la utilidad de este enfoque sigue sin estar clara y justificada. Sin embargo, es en la población de alto riesgo donde parece mejorar la detección de fetos con crecimiento restringido con mayor riesgo de resultados perinatales adversos. En una publicación de 2015 de Sovio y cols[82] indicaron que los fetos considerados PEG, que además presentaban un crecimiento de la circunferencia abdominal en percentiles inferiores tenían una probabilidad significativamente mayor de morbilidad neonatal, lo que sugiere que el rendimiento de este método aumenta al combinarse con otros procedimientos de evaluación del crecimiento fetal[82].

Se ha planteado la preocupación de que determinados factores como: una alteración del crecimiento fetal desde el primer trimestre o los errores aleatorios o sistemáticos que se producen al estimar el peso fetal mediante ecografía, podrían dar lugar a la proyección de una curva de crecimiento errónea que no detecte si el feto ha alcanzado su potencial de crecimiento. No obstante, siguen

siendo necesarios la elaboración de más estudios que determinen la capacidad de predicción de esta herramienta, el momento óptimo de la ecografía inicial, el intervalo óptimo entre los exámenes y la rentabilidad global del programa de detección[81].

d. Determinación del percentil de peso fetal: curvas y tablas de peso fetal y neonatal.

Es de vital fundamental utilizar tablas de referencia de peso fetal adecuadas, que permitan obtener una aceptable sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las alteraciones del crecimiento.

A través de las curvas y tablas de peso fetal y neonatal podremos calcular el percentil de peso en el que se encuentra un feto para una determinada edad gestacional y sexo fetal.

2.5 MODELOS DE TABLAS Y CURVAS DE PESO FETAL Y NEONATAL.

Se han desarrollado distintos modelos identificados por el nombre de su autor, por el país en el que se han desarrollado, y/o por el procedimiento de construcción utilizado. Entre otras, por orden cronológico:

- Lubchenco [83], 1963 (EEUU).
- Hadlock y cols[84], 1991 (EEUU).
- Gardosi y cols[85], 1995 (Curvas personalizadas) (UK).
- Carrascosa y cols[86], 2008 (España).
- Figueras y cols[19], 2008 (Curvas personalizadas) (España).
- González González y cols[87], 2013 (Curvas personalizadas) (España).
- INTEGROWTH-21[88], 2014 (Internacional).
- Kiserud y cols[89], 2015 (Modelo de la OMS) (Internacional).
- NICHD[90], 2015 (EEUU) (Curva personalizada en etnia).

Uno de los primeros trabajos que hace referencia a estos modelos fueron las tablas de Lubchenco en 1963[83], elaboradas en Denver (EEUU), generalizándose su uso en otros países. Estudios posteriores han demostrado que estas tablas no eran extrapolables a otras poblaciones y señalaron la importancia de que cada región debía disponer de sus propios modelos para evaluar el peso fetal y actualizarlos de forma periódica[19,84,89,91]. En relación a esto, la OMS en el año 1970[92] recomendó la construcción de tablas locales de crecimiento que deben ser revisadas periódicamente, ya que representan mejor las características propias de cada población.

Clásicamente, las curvas percentiladas de peso fetal se han elaborado considerando el peso de los recién nacidos, actualmente hay autores que han publicado trabajos defendiendo la utilización del PFE para construirlas.

La principal limitación de las curvas de peso neonatal es que infravaloran el diagnóstico de PEG. Esto se debe principalmente al fundamento que los recién nacidos prematuros tienen más probabilidades de presentar un RCIU y como

consecuencia, a menor edad gestacional, las curvas de crecimiento neonatal se aplanan, disminuyendo la probabilidad de detección de PEG[92–95].

Hadlock y cols[84]

En su estudio realizado en EEUU (1991), Hadlock y cols[84] fueron los primeros en realizar las curvas de crecimiento fetal intraútero. Este estudio proponía un nuevo modelo de evaluación del crecimiento fetal, frente a las limitaciones de los modelos publicados anteriormente al mismo (tablas poblacionales). Siendo la principal limitación de las tablas poblacionales la inclusión de prematuros en la base de pesos normales, los cuales podrían no haber alcanzado su potencial de crecimiento óptimo. El estudio de Hadlock incluyó 392 mujeres de raza blanca y clase media con FUR conocida con edad gestacional entre 10 y 41 semanas. A cada feto se le realizó una única ecografía y el peso fetal estimado se obtuvo mediante la ecuación de Hadlock que incluye DBP, CC, CA y LF. Se utilizó un análisis de regresión para establecer una relación entre el peso (medido en gramos) y la edad gestacional (establecida por semanas). El PFE se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$Log\ n\ peso\ (gr) = 0{,}578 + 0{,}332\ EG - 0{,}0054\ EG^2 \qquad EG: edad\ gestacional$$

Las tablas ecográficas tienen la limitación de basarse en pesos estimados por fórmulas que tienen un margen de error (se estimó un porcentaje de error de aproximadamente 7.5%); sin embargo, representan indirectamente al feto en su condición de normalidad intrauterina.

Tabla 1. Tabla de peso fetal intraútero para la población de EEUU. Representa los percentiles (P) 3,10,50,90 y 97 de la población a estudio[83].

Tabla de peso fetal intraútero para la población de Estados Unidos					
Edad gestacional (semanas)	**P3**	**P10**	**P50**	**P90**	**P97**
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	55	61	73	85	91
14	70	77	93	109	116
15	88	97	117	137	146
16	110	121	146	171	183
17	136	150	181	212	226
18	167	185	223	261	279
19	205	227	273	319	341
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1649
31	1310	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524

Gardosi y cols. (1995)[85]

Las curvas personalizadas , o "*customized curves*", **(CC)** fueron descritas por primera vez por Gardosi[91]. Gardosi[97] refiere que para evaluar correctamente el potencial de crecimiento fetal individual, el estándar debe reflejar la variación fisiológica (estatura, peso materno e IMC al inicio de la gestación, etnia, paridad y sexo fetal) y excluir la patología como la enfermedad hipertensiva, diabetes mellitus y tabaquismo. Cuanto más óptimo es el estándar más probable será detectar alteraciones en el crecimiento con una mayor fiabilidad.

Gardosi y cols[98] utilizan la metodología de Hadlock[84] para el cálculo de percentiles. Se puede realizar un ajuste individualizado del peso óptimo para cada gestación, teniendo en cuenta las diferencias en las variables fisiológicas, lo cual se denomina con el término "The Term Optimal Weight" (TOW), es decir, peso óptimo a los 280 días. Una vez obtenido el TOW se podrán realizar las curvas de crecimiento intraútero. Esta curva representa una ecuación logarítmica polinómica que deriva del peso intraútero (transformado a porcentaje de peso) para cualquier edad gestacional siguiendo el estándar de pesos fetales de Hadlock[84], basado en una población normal. El resultado, es una curva proporcional que representa una ecuación normal de crecimiento, que es similar entre poblaciones de diferentes países. De esta forma, se podría predecir la velocidad de crecimiento para una gestación normal y además detectar si ese feto sigue su línea de crecimiento óptima[99].

La curva de crecimiento elaborada por Gardosi representa una ecuación derivada de una curva de peso intraútero, que se transforma en un porcentaje de peso frente a la curva de gestación de cualquier peso a término predicho.

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

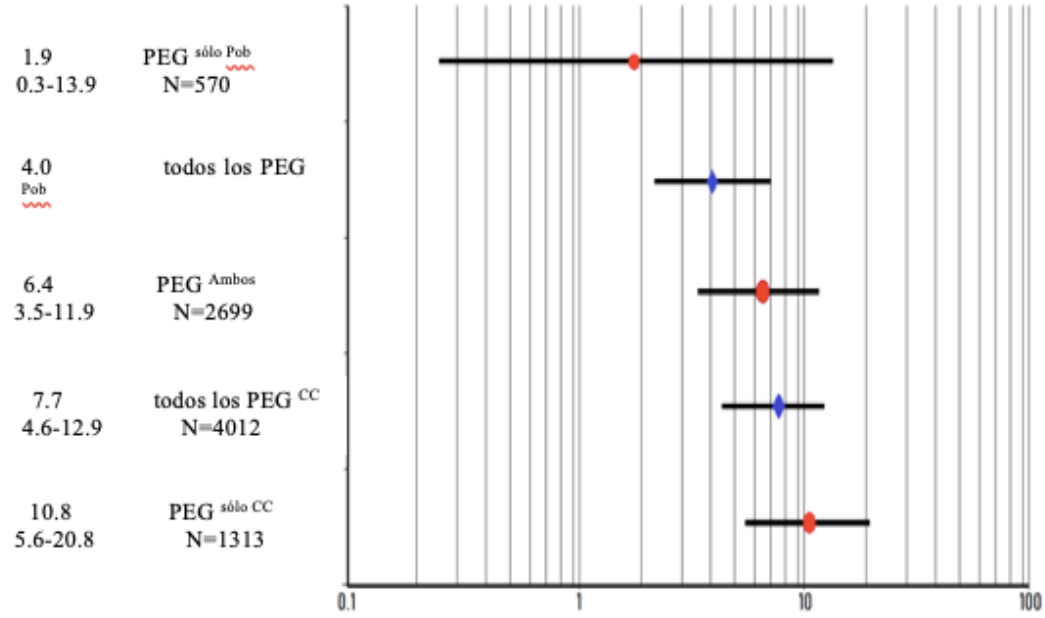
Las medidas seriadas también son importantes, ya que éstas pueden estar dentro de límites normales y sin embargo si la trayectoria es más lenta que la

predicha, se debe considerar estudios adicionales o una finalización precoz de la gestación. Gardosi y cols[99] proponen la utilización de un software de crecimiento a partir de la semana 24 de gestación. Utilizando la FUR calculada ecográficamente y las variables fisiológicas que han demostrado influir en el crecimiento fetal, crearon un programa, GROW (Gestation Related Optimal Weight), que permite calcular el peso óptimo fetal. Este programa se encuentra disponible en la página web: www.gestation.net

El estándar personalizado defiende que "una talla no sirve para todos" y que las variables fisiológicas que afectan significativamente al peso al nacer son consistentes en muchos estudios. El modelo personalizado de Gardosi se ha aplicado en diversos países, entre ellos: Suecia[100], Australia[101], Nueva Zelanda[102], Francia[103], España[19], Estados Unidos[104] e Irlanda[105]. Demostrando notables similitudes entre países en el potencial de crecimiento que un feto, de una "madre estándar" con misma paridad, altura y origen étnico, debe tener. Lo que sugiere que se puede aplicar como un estándar internacional para evaluación del crecimiento fetal. Los resultados obtenidos de los trabajos publicados por Gardosi y cols[26,106,107] han mostrado que el modelo de crecimiento personalizado frente al no personalizado ofrece las siguientes ventajas:

- Mejoría al diferenciar crecimiento fetal fisiológico del patológico. El 25-40% de los fetos clasificados como PEG y el 22% de los clasificados como GEG por curvas no personalizadas serán reclasificados como AEG al nacimiento. Por otro lado, también se identifican recién nacidos clasificados como AEG por curvas no personalizadas que son PEG y GEG por las personalizadas[26,106].
- Mayor correlación entre el diagnóstico de alteraciones del crecimiento y complicaciones de la gestación. El modelo personalizado aporta una mejor predicción de los fetos PEG que van a tener resultados adversos (muerte fetal intrauterina, muerte neonatal, morbilidad neonatal, parálisis cerebral, anomalías en el desarrollo neurológico a largo plazo y anomalías metabólicas)[107].

Figura 2. Tasa de éxitus fetal y PEG según percentiles personalizados y poblacionales[26].



PEG fue definido según los percentiles poblacionales (todos los PEG$^{Pob)}$ y percentiles personalizados (todos los PEG ^{CC}): en azul. En rojo: los subgrupos que son PEG por ambos modelos (PEG ^{ambos}), sólo por el modelo poblacional (PEG$^{Sólo\ Pob}$), o sólo por el modelo personalizado (PEG ^{ambos}).
PEG$^{Sólo\ CC}$: PEG según percentiles personalizado.
PEG$^{Sólo\ Pob}$: PEG según percentiles poblacionales.
PEG^{ambos}: PEG según ambos modelos.

Los resultados aportados por Gardosi y cols[26] han demostrado que el 40% de las muertes fetales, a partir de la semana 24, se deben a RCIU no diagnosticado mediante el estándar poblacional. Como resultado, la proporción de muertes fetales inexplicables, utilizando la clasificación de Wigglesworth, disminuye del 65-70% al 15%[26].

La aplicación de los modelos de curvas personalizadas ha permitido objetivar una asociación entre la obesidad y la restricción del crecimiento fetal. En las gestantes con un IMC elevado, existe una fuerte correlación entre el diagnóstico de PEG y el riesgo de mortalidad perinatal[108]. No obstante, a pesar de esta observación no se ha considerado como causa de exclusión del cálculo de los modelos de curvas personalizadas la obesidad o delgadez maternas.

Carrascosa y cols. (2008)[86]

Carrascosa y cols.[86] publicaron sus tablas de crecimiento neonatal en 2008. Se incluyeron un total de 9362 recién nacidos procedentes de gestaciones únicas de 26 a 42 semanas de duración, nacidos entre los años 1999-2002 en los hospitales materno-infantiles de Barcelona y Miguel Servet de Zaragoza.

Se incluyeron sólo los recién nacidos cuyos progenitores eran de raza caucásica, nacidos también en España. Como criterios de exclusión: recién nacidos procedentes de gestantes afectadas de enfermedades crónicas, de gestantes fumadoras y consumidoras de drogas, así como los procedentes de gestaciones patológicas (diabetes, hipertensón, eclampsia). También se excluyeron fetos muertos ante e intraparto y recién nacidos vivos que presentaron algún tipo de malformación congénita y/o cromosomopatía.

La edad gestacional se calculó mediante FUR y/o mediante ecografía antes de las 20 semanas. Los parámetros antropométricos evaluados en los recién nacidos prematuros se realizaron al nacimiento por distintos investigadores y se recogieron de forma retrospectiva y las de los recién nacidos a término se realizó por un único investigador y se recogieron de forma prospectiva. Para la construcción de los estándares de crecimiento utilizó el método LMS descrito por Cole[109].

Carrascosa y cols.[86] establecieron como conclusión que sus datos mostraban claramente un dimorfismo sexual en el crecimiento fetal y una aceleración secular respecto a estudios españoles anteriores, confirmando la necesidad de disponer de medidas antropométricas actualizadas. Aunque en su estudio principal solo incluyeron recién nacidos de raza caucásica, en 2006 publicaron un estudio en el analizaron una muestra de 2444 recién nacidos cuyos progenitores eran de raza no caucásica (áfrica subsahariana, Sudamérica y marruecos). Obteniendo como resultado que con respecto a la población autóctona caucásica, los recién nacidos de ambos sexos procedentes de progenitores originarios de Marruecos y Sudamérica mostraban valores

superiores de peso y longitud, sin que estas diferencias estuvieran presentes en aquellos cuyos padres eran originarios del África subsaharina[110].

Tabla 2. Tabla de distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidos varones, tomada del de Carrascosa y cols[86]**.** Representan los percentiles (P) entre las semanas 26-42 de gestación en recién nacidos.

Distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidos varones									
Edad Gestacional (semanas)	**P2**	**P3**	**P10**	**P25**	**P50**	**P75**	**P90**	**P97**	**P98**
26	580	620	650	740	855	945	1000	1010	1110
27	600	650	660	890	1020	1160	1170	1200	1260
28	800	800	865	920	1105	1240	1300	1450	1450
29	920	920	970	1080	1190	1290	1490	1570	1570
30	1010	1010	1075	1240	1430	1530	1605	1820	1820
31	950	1000	1200	1460	1610	1690	1840	1930	1930
32	1130	1190	1320	1600	1760	1980	2100	2160	2160
33	1420	1440	1560	1760	1950	2130	2300	2400	2400
34	1530	1570	1830	2030	2220	2360	2500	2790	2860
35	1510	1730	2030	2250	2430	2600	2830	3010	3110
36	1870	2000	2200	2420	2640	2850	3060	3310	3400
37	2070	2120	2350	2630	2880	3160	3480	3830	3930
38	2310	2360	2660	2900	3150	3400	3680	3920	3960
39	2500	2550	2790	3050	3290	3550	3790	4080	4170
40	2640	2710	2900	3120	3390	3650	3910	4170	4250
41	2670	2800	2980	3200	3480	3730	4000	4330	4380
42	2650	2800	3050	3390	3580	3905	4150	4460	4750

Tabla 3. Tabla de Distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidas, tomada de Carrascosa y cols[86]**.** Representa los percentiles (P) entre las semanas 26-42 de gestación en recién nacidos

Distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidas.									
Edad Gestacional (semanas)	**P2**	**P3**	**P10**	**P25**	**P50**	**P75**	**P90**	**P97**	**P98**
26	620	620	657	720	772	855	920	1050	1150
27	700	750	770	845	880	990	1070	1190	1275
28	710	720	820	900	1030	1160	1300	1340	1440
29	990	990	1010	1100	1170	1340	1420	1550	1550
30	840	840	1020	1180	1330	1550	1650	1900	1900
31	800	850	1190	1430	1560	1720	1830	1870	1890
32	870	870	1250	1490	1650	1870	2040	2130	2130
33	1180	1240	1600	1729	1890	2100	2230	2405	2430
34	1450	1510	1822	1979	2140	2390	2575	2710	2770
35	1450	1500	1960	2100	2320	2530	2680	2860	2890
36	1580	1600	2100	2325	2490	2725	3040	3420	3440
37	2040	2060	2300	2510	2790	3050	3410	3650	3720
38	2250	2320	2510	2730	2980	3220	3480	3720	3830
39	2450	2510	2730	2920	3165	3410	3670	3940	4010
40	2570	2780	3035	3230	3465	3720	4000	4150	4185
41	2560	2600	2870	3075	3320	3620	3860	4120	4270
42	2580	2780	3035	3230	3465	3720	4000	4150	4185

Figueras y cols. (2008)[19]

Figueras y cols.[19] publicaron en 2008 un modelo de curvas *customizadas* aplicado a la población española. Este autor coincide con Gardosi en que las variables fisiológicas (etnia materna, talla, peso al inicio de la gestación, sexo fetal y paridad) influyen en el peso fetal. El estudio se realizó en un Hospital Universitario de referencia en Barcelona que atendía a un millón de habitantes. Inicialmente se reclutaron 16825 partos realizados desde 2001 a 2005, pero tras aplicar los criterios de exclusión la muestra final fue de 11197 partos. Los criterios de exclusión fueron: gestación múltiple; presencia de patología materna como son la diabetes pregestacional o gestacional y/o preeclampsia, definida como una tensión arterial (TA) mayor 140/90 en al menos dos ocasiones separadas por más de 4 horas y 0,3g de proteinuria en orina de 24 horas; mortalidad fetal, presencia de alteraciones congénitas; parto por debajo de 259 días de gestación o por encima de los 293 días de gestación.

Con el fin de establecer los coeficientes de variación para una población española, Figueras llevó a cabo el análisis de regresión múltiple. A diferencia de otros autores no estableció como criterio de exclusión las gestantes fumadoras. En el análisis diferenciaba entre; no fumadora, fumadora de 1-10 cigarrillos día, fumadora de 11-20 cigarrillos día, fumadora de > 20 cigarrillos día.

Figueras[19] consideró como gestación estándar, y que, por tanto, debe ser utilizada de referencia para el cálculo del PFE, aquella que reunía las siguientes condiciones: mujer europea, primípara, con un peso de 59 Kg y estatura de 161 cm, no fumadora, en la que se produjo el parto a los 280 días de gestacional. Cuando en la gestación se reunían esas 6 condiciones se presuponía que el peso estimado al nacimiento era de 326947 gramos.

En el supuesto de que la gestante no fuera primípara, la paridad se modificaría utilizando el coeficiente de variación que corresponde, según el

número de gestaciones de la embarazada. Si el peso de la gestante fuera diferente a 59 Kg, se debería de modificar con la ecuación:

Peso esperado al nacimiento = Peso base esperado + ((Peso gestante – Peso base) x 6.9) -((Peso gestante – Peso base)^2 x 0.12) + ((Peso gestante – Peso base)^3 x 0.001)

Todas las variables analizadas se asociaron de manera significativa e independiente con el peso al nacer. **El modelo desarrollado por Figueras tiene el inconveniente de no haber excluido de los cálculos a las gestantes fumadoras.**

González González y cols. (2013)[87]

En 2013 González González y cols[87] publicaron un modelo de curvas personalizadas para la población Española, a partir de una muestra procedente del Registro de Datos perinatales del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias.

La cronología del embarazo fue confirmada por ecografía a las 11-14 semanas y, cuando no fue posible, entre las 20-22 semanas de gestación. Se excluyeron de la muestra los casos en los que se asoció un estado hipertensivo del embarazo, diabetes, adicción a tóxicos (tabaco, alcohol o drogas), malformaciones mayores o muerte prenatal.

Los percentiles de peso se obtuvieron a partir de los datos estandarizados usando el coeficiente de variación de Pearson, el peso óptimo y el valor del estándar normal (zα):

$$P1\text{-}\alpha = \text{Peso óptimo} + z\alpha\ sd = \text{Peso óptimo}\ (1 + z\alpha\ cv)$$

El término independiente del modelo representa el peso óptimo de un recién nacido de 40 semanas y sexo neutral de una madre española nulípara de 163 cm de altura y 65 kg de peso.

Mediante el modelo de González González[87] y cols[87] se diagnosticaron un 11.7 y 10.6% de recién nacidos PEG y GEG respectivamente. Al utilizar el modelo de Carrascosa[86] el porcentaje de recién nacidos PEG fue del 11,1% y de GEG del 11,4 % y al aplicar el modelo de CC de Figueras[19] este porcentaje pasó a ser del 12,3 y 9,3%, para recién nacidos PEG y GEG respectivamente. Siendo el grado de concordancia con el modelo de Carrascosa y cols[86] "casi perfecto" k=0,866 y con el de Figueras y cols[19] "bueno" k=0,720 ($p<0,001$).

A pesar de ser ambos modelos *customizados,* las diferencias observadas entre el modelo de González González y Figueras[19] probablemente se debieran a que Figueras y cols. no excluyeran de los cálculos a las gestantes fumadoras.

Tabla 4. La tabla incluye los pesos de fetos/ recién nacidos varones, tomada de González y col[87]. Representa los percentiles de peso obtenidos para cada EG y sexo para fetos y recién nacidos entre las semanas 26 y 42.

Tabla de peso Fetos/recién nacidos varones									
Edad gestacional	**P3**	**P5**	**P10**	**P25**	**P50**	**P75**	**P90**	**P95**	**P97**
26	688,2	712,9	751,0	814,6	885,3	955,9	1.019,5	1057,6	1.082,3
27	734,7	761,1	801,7	869,6	945,1	1.020,5	1.088,4	1.129,0	1.155,4
28	811,4	840,6	885,4	960,4	1.043,7	1.127,1	1.202,0	1.246,9	1.276,0
29	914,4	947,2	997,8	1.082,3	1.176,1	1.270,0	1.354,5	1.405,1	1.437,9
30	1.039,5	1.076,8	1.134,3	1.230,3	1.337,1	1.443,8	1.539,8	1.597,3	1.634,7
31	1.182,8	1.225,2	1.290,6	1.399,9	1.521,4	1.642,8	1.752,1	1.817,5	1.860,0
32	1.340,2	1.388,3	1.462,4	1.586,3	1.723,9	1.861,5	1.985,3	2.059,4	2.107,6
33	1.507,8	1.561,9	1.645,3	1.784,6	1.939,4	2.094,2	2.233,6	2.316,9	2.371,1
34	1.681,5	1.741,8	1.834,8	1.990,2	2.162,8	2.335,5	2.490,9	2.583,8	2644,2
35	1.857,2	1.923,9	2.026,6	2.198,3	2.389,0	2.579,6	2.751,3	2.854,0	2.920,7
36	2.031,1	2.104,1	2.216,4	2.404,1	2.612,6	2.821,1	3.008,8	3.121,1	3.194,1
37	2.199,0	2.278,0	2.399,6	2.602,8	2.828,6	3.054,4	3.257,6	3.379,2	3.458,2
38	2.357,0	2.441,7	2.572,0	2.789,8	3.031,8	3.273,8	3.491,6	3.622,0	3.706,6
39	3.501,0	2.590,8	2.729,2	2960,3	3.217,0	3.473,8	3.704,9	3.843,3	3.933,1
40	2.627,0	2.721,4	2.866,7	3.109,4	3.379,1	3.648,9	3.891,6	4.036,9	4,131,2
41	2.731,0	2.829,1	2.980,2	3.232,5	3.512,9	3.793,3	4.045,7	4.196,7	4.294,8
42	2.809,0	2.909,9	3.065,2	3.324,8	3.613,2	3.901,6	4.161,2	4.316,5	4.417,4

Tabla 5. La tabla incluye los pesos de fetos/ recién nacidas, tomada de González y col[87]. Representa los percentiles de peso obtenidos para cada EG y sexo para fetos y recién nacidos entre las semanas 26 y 42.

Fetos femeninos/recién nacidas									
26	633,7	656,4	691,5	750,0	815,1	880,1	938,7	973,7	996,5
27	698,0	723,0	761,6	826,1	897,8	969,5	1.034,0	1.072,6	1.097,6
28	786,8	815,1	858,6	931,3	1.012,1	1.092,9	1.165,6	1.209,1	1.237,3
29	896,8	929,0	978,6	1.061,4	1.153,5	1.245,6	1.328,4	1.378,0	1.410,2
30	1.024,4	1.061,2	1.117,8	1.212,5	1.317,6	1.422,8	1.517,5	1.574,1	1.610,9
31	1.166,3	1.208,1	1.272,6	1.380,4	1.500,2	1.619,9	1727,7	1.792,2	1.834,00
32	1.319,0	1.366,4	1.439,3	1.561,2	1.696,6	1.832,0	1.953,9	2.026,9	2.074,2
33	1.479,1	1.532,3	1.614,1	1.750,8	1.902,6	2.054,5	2.191,2	2.273,0	2.326,1
34	1.643,3	1.702,3	1.793,2	1.945,1	2.113,8	2.282,5	2.434,4	2.525,2	2.584,3
35	1.808,1	1.873,0	1.973,0	2.140,1	2.325,7	2.511,4	2.678,4	2.778,4	2.843,4
36	1.970,0	2.040,8	2.149,7	2.331,8	2.534,0	2.736,3	2.918,3	3.027,3	3.098,0
37	2.125,7	2.202,1	2.319,6	2.516,0	2.734,3	2.952,5	3.149,0	3.266,5	3.342,9
38	2.271,8	2.353,3	2.479,0	2.688,9	2.922,1	3.155,4	3.365,3	3.490,9	3.572,5
39	2.404,7	2.491,1	2.624,1	2.846,3	3.093,2	3.340,1	3.562,3	3.695,3	3.781,6
40	2.521,2	2.611,7	2.751,2	2.984,1	3.243,0	3.501,8	3.734,8	3.874,2	3.964,8
41	2.617,7	2.711,8	2.856,5	3.098,4	3.367,2	3.636,0	3.877,9	4.022,6	4.116,6
42	2.691,0	2.787,6	2.936,4	3.185,1	3.461,4	3.737,7	3.986,3	4.135,1	4.231,8

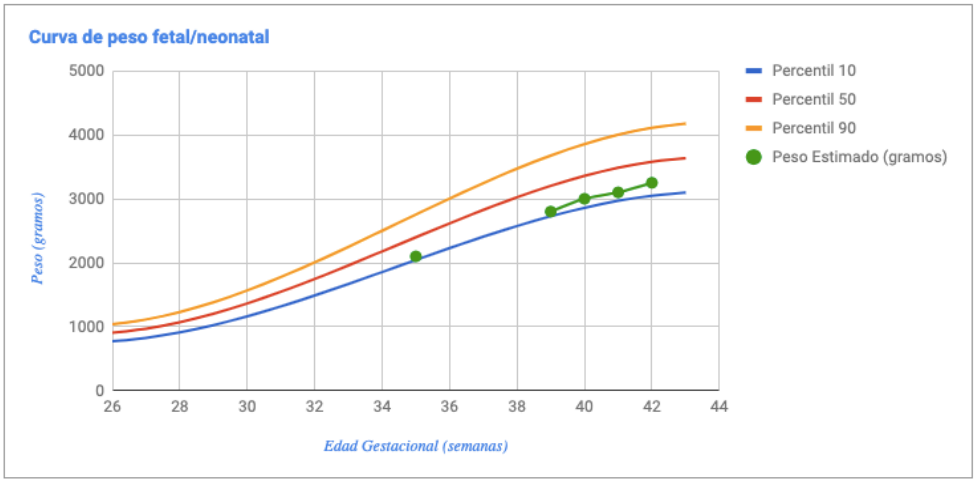
Figura 3. Modelo de curvas perzonalizadas de González González y cols[87].

Percentil de Peso Fetal/Neonatal

Datos de la madre							
	Nombre						
	Apellidos						
	Edad						
	Nº Historia						
Sexo	**Edad Gestacional**		**Peso Estimado (gramos)**	**Percentil Actual**	**Percentil 10**	**Percentil 50**	**Percentil 90**
	Semanas	**Días**					
Masculino	26						
	27						
Origen étnico	28						
	29						
España	30						
	31						
Estatura Materna (cm.)	32						
	33						
163.0	34	3	2,100	25.6%	1,936	2,272	2,609
	35						
Peso Materno (kg.)	36						
	37						
65.0	38		2,800	26.2%	2,575	3,023	3,471
	39	2	3,000	25.4%	2,767	3,248	3,730
Paridad	40		3,100	25.4%	2,860	3,357	3,854
	41		3,250	28.0%	2,968	3,484	4,000
	42						
	43						

Instrucciones de Uso Generales:

- La introducción de datos se realiza en los campos de color ambar.
- Por defecto se considera sexo masculino, origen español, estatura 163 cm, peso 65 Kg. y primípara.
- El sexo, origen étnico, paridad y edad gestacional (días) se seleccionan de una lista desplegable.
- Los resultados se muestran en los campos de color gris y la información en los campos amarillos.



INTERGROWTH-21ST (IG-21) (2014)[88]

En 2006 la OMS publicó un estudio multicéntrico, MGRS[111] (muticentre Growth Reference), referencia internacional para evaluación el crecimiento fisiológico de 0-5 años. Este estudio estableció que los recién nacidos y niños procedentes de familias con buen nivel socioeconómico y cuya alimentación cumplía los criterios de lactancia de OMS eran representativos para el análisis del crecimiento óptimo esperable para esa edad. Posteriormente, se documentó la necesidad de la creación de gráficos de crecimiento fetal para uso internacional. De esta forma diferentes autores comenzaron a publicar estándares de crecimiento fetal que van a variar en cuanto a objetivos e interpretación de los hallazgos. Utilizando un enfoque similar al studio MGRS[111], surgió el "International Fetal ad Newborn Growth Consortium for the 21st Century"[88].

IG-21[88] es un estudio multicéntrico que surge con el objetivo de complementar el estudio MGRS, para la elaboración de estándares internacionales que describan el crecimiento normal del feto, el crecimiento postnatal en fetos pretérmino y el estado nutricional del recién nacido en poblaciones geográficamente diversas. Este estudio[88], realizado entre 2009 y 2014, que incluye gestantes con educación, tributarias y clínicamente sanas con estado nutricional adecuado procedentes de 8 países diferentes: Reino Unido (Oxford), Italia (Turín), Estados Unidos (Seattle), Brasil (Pelotas), Kenia (Nairobi), Omán (Muscat), China (Beijing), India (Nagpur). Los criterios de inclusión de IG-21 fueron: edad entre 18-35 años, altura superior a 153 cm, con un IMC entre 18.5-30 kg/m^2, no debían ser fumadoras, tener una hemoglobina superior a 11 gr/dl., y entre los antecedentes obstétricos no debían haber presentado gestaciones previas con un recién nacido con peso menor a 2.5 kg o mayor a 4.5 kg, no tener antecedentes obstétricos de más de 2 abortos espontáneos seguidos, muerte fetal o neonatal y ausencia de malformaciones congénitas.

Inicialmente se seleccionaron 13108 gestante, de las que se excluyeron aquellas que requirieron ingreso hospitalario por preeclampsia o eclampsia, y las que no cumplieron los criterios de selección, obteniendo una muestra final de 4321 gestantes. Se seleccionaron mujeres de zonas geográficas con una altitud superior a 1,600 metros, con ausencia de contaminación ambiental o doméstica (humo de tabaco, cocaína), radiación y/o de cualquier otra sustancia tóxica. El parto tenía que producirse en el hospital de la misma área geográfica.

Para la estimación del peso fetal: IG-21 creó una nueva fórmula que sólo incluía CC y CA:

$$Log\ (PFE)= 5.084820 – 54.06633 \times (AC/100)^3 – 95.80076 \times (AC/100)^3 \times log\ (AC/100) + 3.136370 \times (HC/100)$$

El método matemático: para el cálculo de percentiles asume una distribución paramétrica de la trayectoria de crecimiento fetal, bajo un modelo lineal mixto. Después de la transformación logarítmica, los datos de crecimiento fetal pueden modelarse mediante los modelos lineales de efectos mixtos. Se obtuvo en las primeras 12-24 horas tras el nacimiento las medidas de: peso, talla y circunferencia cefálica. Para evaluar si había diferencias entre países, a diferencia de otros estudios, IG-21 comparó la LCC y la circunferencia cefálica de los recién nacidos.

Los autores de IG21 defienden que su trabajo confirma el principio biológico fundamental de que la variación en el crecimiento humano en diferentes poblaciones depende principalmente de factores ambientales, nutricionales y socioeconómicos. De esta forma, si se satisfacen las necesidades nutricionales y de salud de las gestantes y existen pocas restricciones ambientales para el crecimiento, <3.5% de la variabilidad total del crecimiento fetal se debe a diferencias entre las poblaciones. Los autores informan que se trata de un estándar que se puede aplicar universalmente dado que incluye diferentes

poblaciones, encontrando pequeñas diferencias entre distintos grupos étnicos que probablemente no se deban a factores fisiológicos[88].

Tabla 6. Modelo de crecimiento Intergrowth-21[88]: peso al nacimiento entre la semana gestacional 33-42 en recién nacidos. Representa la distribución percentilada de los valores del peso (g) al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidos.

Distribución percentilada de los valores del peso (gr) al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidos.					
Edad Gestacional (semanas)	**P3**	**P10**	**P50**	**P90**	**P97**
33	1180	1430	1950	2520	2820
34	1450	1710	2220	2790	3080
35	1700	1950	2470	3030	3320
36	1930	2180	2690	3250	3540
37	2130	2380	2890	3450	3740
38	2320	2570	3070	3630	3920
39	2490	2730	3240	3790	4080
40	2630	2880	3380	3940	4220
41	2760	3010	3510	4060	4350
42	2880	3120	3620	4170	4460

Tabla 7. Modelo de crecimiento Intergrowth-21[88]: peso al nacimiento entre la semana gestacional 33-42 en recién nacidos. Representa la distribución percentilada de los valores del peso al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidas.

Distribución percentilada de los valores del peso (gr) al nacimiento según la edad gestacional en recién nacidas.					
Edad Gestacional (semanas)	**P3**	**P10**	**P50**	**P90**	**P97**
33	1200	1410	1860	2350	2610
34	1470	1680	2130	2640	2900
35	1710	1920	2380	2890	3160
36	1920	2140	2600	3120	3390
37	2110	2330	2800	3320	3600
38	2280	2500	2970	3510	3780
39	2420	2650	3130	3660	3940
40	2550	2780	3260	3800	4080
41	2265	2890	3370	3920	4200
42	2740	2980	3460	4010	4300

Organización Mundial de la Salud (OMS)(2015)[89]

Al igual que IG-21, tras la reunión de expertos de la OMS en 2002[92] en la que se propuso la necesidad de desarrollar tablas de crecimiento fetal internacionales, la OMS publicó en 2014[112] un estudio cuyo objetivo era la elaboración de tablas de crecimiento fetal que pudieran ser utilizadas en todo el mundo. Se trata de un estudio longitudinal, observacional, prospectivo realizado entre 2009-2014 en 10 centros: Argentina, Brasil, República Democrática del Congo, Dinamarca, Egipto, Francia, Alemania, India, Noruega y Tailandia.

Se incluyeron un total de 1439 mujeres con gestaciones de bajo riesgo, siendo finalmente 1,387 según criterios de exclusión. Inicialmente el objetivo de este estudio no fue evaluar la etnia, pero al tenerla en cuenta reconocen que existían diferencias significativas al tener en cuenta la etnia y que los factores maternos influían en el crecimiento fetal. A todas ellas se les realizaron un total de 7 ecografías, la biometría fetal llevada a cabo mensualmente, se realizó mediante la ecuación de Hadlock. En cada visita se realizaban 3 mediciones y se obtenía el valor de la mediana.

Los criterios de inclusión fueron: inicio del estudio con una edad gestacional entre 8-12+6 semanas para poder hacer una datación correcta de la gestación, gestación única, edad materna entre 18-40 años, IMC materno entre 18 y 30 (Kg/m^2), ausencia materna de enfermedades crónicas ni toma tóxicos (durante la gestación y los seis meses previos a la misma) ni de medicación crónica. Ausencia de abortos recurrentes y partos prematuros por debajo de 37 semanas o con peso al nacimiento <2,500 gramos en las gestaciones anteriores, no presentar enfermedades congénitas o anomalías estructurales conocidas en el momento del inicio del estudio.

Tabla 8. Tabla que representa el peso fetal estimado para mujeres entre las semanas 14 y 40 de gestación[89] .

Peso fetal estimado por percentil para mujeres (gr)							
Edad Gestacional (semanas)	**P5**	**P10**	**P25**	**P50**	**P75**	**P90**	**P95**
14	73	77	81	89	96	102	107
15	92	97	104	113	121	129	135
16	116	122	131	141	152	162	170
17	145	152	164	176	189	202	211
18	180	188	202	217	233	248	261
19	221	231	248	266	285	304	319
20	269	281	302	322	346	369	387
21	324	339	364	388	417	444	466
22	388	405	435	464	499	530	557
23	461	481	516	551	592	629	660
24	542	567	608	649	697	740	776
25	634	663	710	758	815	865	907
26	735	769	823	880	946	1003	1051
27	846	886	948	1014	1090	1156	1210
28	967	1013	1083	1160	1247	1323	1383
29	1096	1150	1230	1319	1418	1505	1570
30	1234	1296	1386	1489	1601	1699	1770
31	1379	1451	1553	1670	1796	1907	1984
32	1530	1614	1728	1861	2002	2127	2209
33	1687	1783	1911	2060	2217	2358	2445
34	1847	1957	2101	2268	2440	2598	2690
35	2008	2135	2296	2481	2669	2846	2943
36	2169	2314	2494	2698	2902	3099	3201
37	2329	2493	2695	2917	3138	3357	3462
38	2484	2670	2896	3136	3373	3616	3725
39	2633	2843	3096	3354	3605	3875	3988
40	2775	3010	3294	3567	3832	4131	4247

Tabla 9. Tabla que representa el peso fetal estimado para varones entre las semanas 14
y 40 de gestación[89].

Peso fetal estimado por percentil para varones (g)							
Edad Gestacional (semanas)	**P5**	**P10**	**P25**	**P50**	**P75**	**P90**	**P95**
14	75	79	84	92	99	105	109
15	96	100	107	116	126	134	139
16	121	127	136	146	158	169	175
17	152	158	170	183	197	210	219
18	188	196	210	226	243	260	271
19	232	241	258	277	398	320	333
20	282	293	314	337	362	389	405
21	341	354	380	407	436	469	489
22	408	424	454	487	522	561	586
23	484	503	539	578	619	666	696
24	570	592	635	681	730	785	818
25	666	692	742	795	853	917	956
26	772	803	860	923	990	1063	1109
27	888	924	989	1063	1141	1224	1276
28	1014	1055	1129	1215	1305	1399	1458
29	1149	1197	1281	1379	1482	1587	1654
30	1293	1349	1442	1555	1672	1788	1863
31	1445	1509	1613	1741	1874	2000	2085
32	1605	1677	1793	1937	2085	2224	2319
33	1770	1862	1980	2140	2306	2456	2562
34	1941	2032	2174	2350	2534	2694	2814
35	2114	2217	2372	2565	2767	2938	3072
36	2290	2404	2574	2783	3002	3186	3334
37	2466	2591	2777	3001	3238	3432	3598
38	2641	2778	2981	3218	3472	3676	3863
39	2813	2962	3183	3432	3701	3916	4125
40	2981	3142	3382	3639	3823	4149	4383

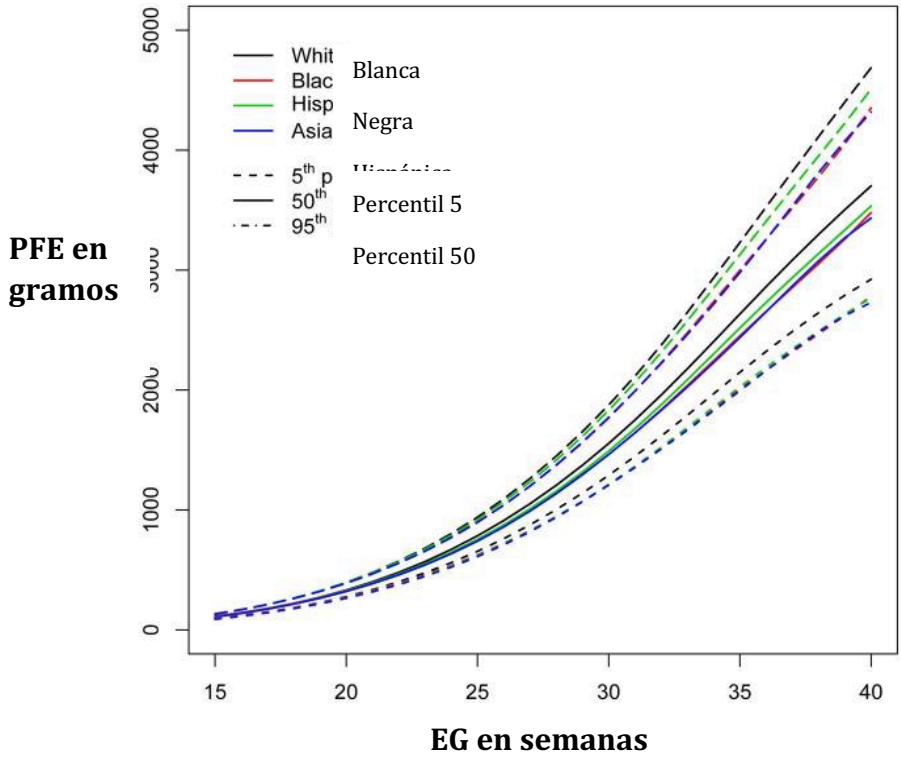
Estudio del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedey Sriver, (NICHD) (2015)[90]

Estudio del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedey Sriver, realizado por Germaine Buck Louis y cols.[90] El estudio surgió tras plantear que si comparaban las características de las gestantes de EEUU, actualmente, con las incluidas en el estudio de Hadlock[84], éstas tendían a ser de mayor peso y edad y con menor probabilidad de raza blanca. Los autores de este trabajo crearon un estándar de crecimiento fetal en gestaciones de bajo riesgo entre los diferentes grupos raciales y étnicos más comunes en EEUU.

Inicialmente reclutaron 2334 mujeres entre 18 y 40 años de edad, en 12 hospitales de Estados Unidos, entre 2009-2013. Las mujeres se identificaron así mismas como blancas no hispanas, negras no hispanas, hispanas y asiáticas. Sólo se incluyeron pacientes sin patologías ni antecedentes de riesgo que afectaran a la gestación. Además, se excluyeron aquellas que desarrollaron patología durante el embarazo. El 92% de las gestantes completaron el protocolo y el 74% de los fetos (1737) continuaron siendo de bajo riesgo al nacimiento (gestación sin complicaciones y ausencia de anomalías) por lo que sus medidas se incluyeron en los estándares.

Los investigadores asignaron a las gestantes, aleatoriamente, a uno de cuatro grupos. Las integrantes en cada grupo se sometieron a un total de cinco ecografías, desde la semana 16 hasta la semana 41 de gestación. De tal forma que a través de un promedio de las mediciones individuales y cálculo del peso fetal estimado realizaron una tabla de crecimiento. A partir de la semana 20, se observaron diferencias significativas en el peso fetal estimado entre los fetos en los diferentes grupos.

Figura 4. Distribución del peso fetal estimado por raza / etnia y gestación según el Estudio del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedey Sriver, (NICHD)[90]. Percentiles 5, 50 y 95 para el peso fetal estimado por raza / etnia autoinformada por la madre, según lo estimado a partir de modelos lineales mixtos con resultados transformados logarítmicamente y splines cúbicos.



PFE: peso fetal estimado; EG, edad gestacional

La figura 4 presenta las curvas de PFE que incluyen los percentiles 5, 50 y 95. Las curvas de crecimiento fetal muestran diferencias significativas entre razas / etnias a partir de las 16 semanas de gestación hasta el parto ($p < 0.001$). A las 32 semanas, los percentiles 5, 50 y 95 de PFE son 1615, 1958, 2374 grs. para fetos de raza blanca, 1523, 1877, 2313 grs. para fetos hispanos, 1514, 1836, 2228 grs. para fetos de raza negra y 1508, 1831, 2222 grs. para los fetos asiáticos, respectivamente ($p<0.001$). Aproximadamente a término, 39 semanas, los percentiles 5, 50 y 95 fueron 2790, 3505 y 4402 grs. para fetos de raza blanca, 2633, 3336 y 4226 grs. para hispanos, 2621, 3370 y 4078 grs. para asiáticos y 2622, 3260 y 4226 grs. para fetos de raza negra.

Los autores describen qué, al aplicar el estándar caucásico a los otros grupos étnicos del estudio, entre un 5 y un 15 % de los fetos de madres de una minoría étnica estaban por debajo del percentil 5. Por ejemplo, en la semana 35 de gestación, el 14% de los fetos de las madres negras y el 15% de los fetos de las madres asiáticas habrían sido clasificados por debajo del percentil 5, basados en el estándar de las madres blancas.

Introducción

Tabla 10. Modelos de curvas de crecimiento neonatal y fetal ordenados cronológicamente.

Modelos de curvas de peso neonatal y fetal						
Estudio	**N**	**Modelo**	**Raza**	**Criterios de exclusión**	**Modelos para estimación de peso y cálculo de curvas**	**Conclusiones**
Hadlock (1991) [84]	392	Curva de peso fetal intrutero.	Caucásica EEUU	- Mujeres de raza no caucásica. - FUR no conocida.	- Fórmula de Hadlock - Análisis de regresión.	Las curvas de crecimiento fetal representan indirectamente al feto en su condición de normalidad intrauterina.
Gardosi (1995)[85]	38114	Curvas personalizadas	Población de Nottingham: - Europea (9.,8%). - Subcontinente indio(3.8%). - Otros	- Gestantes con patología crónica y/o gestacional. - Consumidoras de tóxicos, incluyendo el tabaco. - Patología fetal.	- Fórmula Hadlock. -Análisis de regresión multivariante.	- El crecimiento fetal se ve afectado por diferencias en variables fisiológicas maternas. - Al aplicar curvas customizadas el 25-40% de los de los recién nacidos PEG por curvas no personalizadas serán reclasificados como AEG.
Carrascosa (2008)	9362	Curvas de peso neonatal.	Caucásica: progenitores nacidos en España	- Raza no caucásica. - Gestante con enfermedades crónicas. - Fumadoras y consumidoras de drogas - Gestaciones patológicas (diabetes, hipertensón, eclampsia). - Fetos muertos ante e intraparto. - Recién nacidos vivos con malformación congénita y/o cromosomopatía.	Método LMS descrito por Cole	- Dimorfismo sexual en el crecimiento fetal. - Aceleración secular respecto a estudios españoles anteriores.
Figueras (2008)[19]	11197	Curvas personalizadas	Población española: Barcelona	- Gestación múltiple. - Diabetes pregestacional o gestacional. Preeclampsia. - Alteraciones congénitas - Parto por debajo de 259 días de gestación o por encima de los 293 días de gestación.	- Fórmula de Hadloc - Análisis de regresión multivariante.	Todas las variables analizadas se asociaron de manera significativa e independiente con el peso al nacer.
González González (2013) [87]	16958	Curvas personalizadas	Todas las etnias incluidas.	- Estado hipertensivo del embarazo. - Diabetes. - Adicción a tóxicos (tabaco, alcohol o drogas). - Malformaciones mayores o muerte prenatal.	- Metodología de Hadlock. - Análisis de regresión múltiple.	- El crecimiento fetal se ve afectado por diferentes características maternas. - El modelo de crecimiento fetal personalizado permite optimizar el diagnóstico de PEG y GEG con resultados perinatales adversos.
IG-21 (2014)[88]	4321	Curvas de peso fetal no personalizadas.	- Reino Unido (Oxford) - Italia (Turín) - Estados Unidos (Seattle) - Brasil (Pelotas) - Kenia (Nairobi) - Omán (Muscat) - China (Beijing) - India (Nagpur)	- Edad menor a 18 y mayor a 35 años - Altura menor a 153 cm - IMC menor a 18.5 o mayor a 30 kg/m^2 - Fumadoras - Hemoglobina menor a 11g/dL. - Gestaciones previas con un recién nacido con peso menor a 2.5 kg o mayor a 4.5 kg. - Antecedentes obstétricos 2 abortos espontáneos seguidos, muerte fetal o neonatal - Malformaciones congénitas.	- Nueva fórmula para PFE basada en la CC y CA. - Modelo lineal de efecto mixto.	- <3.5% de la variabilidad total del crecimiento fetal se debe a diferencias entre las poblaciones. - Las diferencias entre los distintos grupos étnicos no se deben a diferencias en las variables fisiológicos.
OMS (2015)[89]	1387	Curvas de peso fetal	- Argentina - Brasil, R.D. Congo - Dinamarc, Egipto - Francia, Alemania, - India, Noruega - Tailandia	No se excluyeron las gestaciones complicadas.	- Fórmula de Hadlock. - Análisis de regresión cuantil.	El objetivo de este estudio no fue evaluar el efecto de la etnia, pero al tenerla en cuenta reconocen la relación entre la raza y variaciones en el peso fetal.
NICHD (2015)[90]	1737	Curvas personalizadas (etnia)	- EEUU	- Gestación multiple, edad materna entre menor a 18 y mayor a 40 años. - - IMC >19 y < 29.9 (Kg/m^2). - Enfermedades crónicas y desarrollo de enfermedades asociadas a la gestación.. - Toma tóxicos. - Parto prematuro previo <2500 g o > 4000g - Enfermedades congénitas o anomalías estructurales en gestación previas.	- Fórmula de Hadlock. - Modelos lineales mixtos con splines cúbicos.	- A partir de la semana 20, se observaron diferencias significativas en el peso fetal estimado entre los fetos en los diferentes grupos

N: número total de casos. IG-21: Estudio Intergrowth 21. NICHD: Estudio del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedey Sriver, OMS: Organización Mundial de la Salud.

1.6 PESO MATERNO ANÓMALO Y GESTACIÓN

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el bajo peso, sobrepeso y obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por su talla en metros cuadrados (kg/m2). El IMC es el índice más usado en estudios epidemiológicos y el recomendado por las diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud a nivel mundial. Esto se debe, principalmente, a su reproductibilidad, fácil uso y capacidad para estimar la prevalencia de obesidad en una población y los riesgos asociados a ella. [113]

Tabla 11. Los rangos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para personas adultas[114] son:

CLASIFICACIÓN	IMC (kg/m2).
Peso insuficiente	IMC <18.5
Normopeso	IMC 18.5 – 24.9
Sobrepeso	IMC 25 – 29.9
Obesidad grado I o moderada	IMC 30 – 34.9
Obesidad grado II o severa	IMC 35 – 39.9
Obesidad grado III o mórbida	IMC ≥ 40

Pero esta definición estándar, utilizada para la población no gestante, no se adapta bien a la gestante. El peso de una mujer embarazada aumenta en un intervalo de tiempo relativamente corto y gran parte de este aumento está relacionado con la ganancia de masa que se perderá en el momento del parto: feto, líquido amniótico y sangre. Dado que no existe una definición estándar, para obesidad y bajo peso, específica del embarazo, el diagnóstico de IMC alterado en la gestante a menudo se considera en base al IMC previo al embarazo.

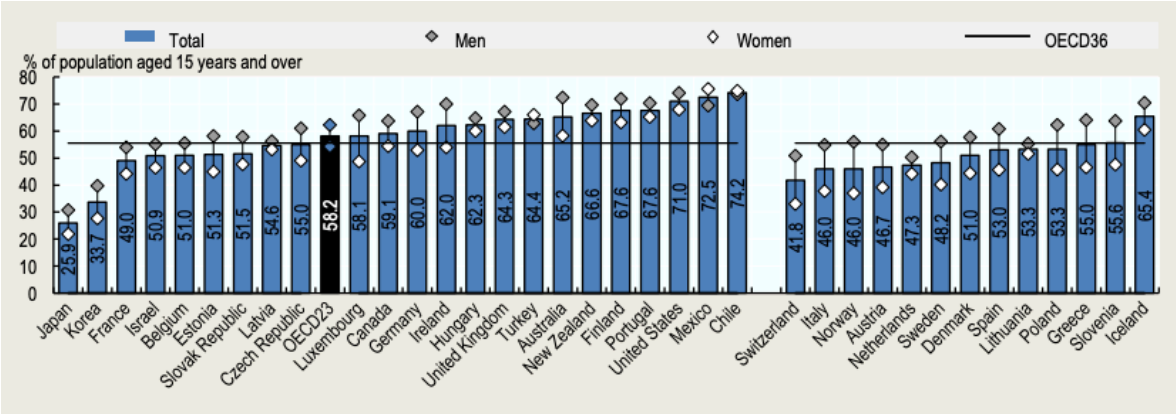
2.6.1 Obesidad y embarazo.

El incremento en las tasas de sobrepeso y obesidad representa uno de los principales retos a los que se enfrenta la medicina actualmente. Según el informe de la OMS de 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos. En 2016, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso y el 13% eran obesas[115].

Desde 1987, la obesidad sigue una trayectoria ascendente, llegando a multiplicarse por 2.4 en el período entre 1987-2017. En 1987, el 7.4 % de la población de mayor de 18 años tenía un IMC igual o superior a 30. En 2011 este porcentaje aumentó a un 17%.

En el informe "The heavy burden of obesity" de la Organización Internacional para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE, 2019)[116] se presentaron los datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad de 52 países, ordenados en rankings de mayor a menor prevalencia. Informando que, en mayores de 15 años, España ocupaba el puesto 18 en el ranking con una prevalencia del 61.6 % (para sobrepeso y obesidad). Si sólo se consideraban los países de la Unión Europea, España pasaba a ocupar la 7ª posición (según los datos de sobrepeso y obesidad procedentes del Observatorio Mundial de Salud de la OMS).

Figura 5. Imagen tomada del informe "The heavy burden of obesity" de la Organización Internacional para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE, 2019)[116]. Representa el porcentaje adultos con sobrepeso u obesidad según el sexo y país.



Además, en el informe referido anteriormente de la OCDE 2019, se presentaron también "Estadísticas de Salud", con datos crudos (no ajustados por edad) de prevalencia de sobrepeso en adultos. Los datos procedían de encuestas nacionales realizadas en los distintos países. En el caso de España los datos son autoreferidos y pertenecen a la encuesta nacional de Salud del año 2017 (OCDE Health Statistics)[117]. Siendo la prevalencia de obesidad y sobrepeso en España, en adultos, del 53%. Con respecto a la obesidad, el 18.2 % de hombres y un 16.7% de mujeres, de más de 18 años, presentaban obesidad. A su vez, la encuesta mostró que la obesidad refleja una disparidad social. Los patrones de variación de prevalencia con la clase social son particularmente acusados en mujeres, de 7.3% en clase I a 24% en clase VI[118].

Tabla 12. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en España[118].

Estudio	Año	Edad	Metodología	Resultados	Mujeres %	Hombres
Encuesta Nacional Salud en España (mscbs)	2017	≥ 18	Datos autoreferidos	IMC: 54,5% - 37.07% sobrepeso - 17.43% obesidad	EP: 46.8 SP: 30.1 OB: 16.7	EP: 62.5 SP: 44.3 OB: 18.2
Observatorio OMS	2016	≥18	Datos medidos	IMC: 61.6 % - 37.8% sobrepeso - 23.4 % obesidad	EP: 54.1 SP: 31.3 OB: 22.8	EP: 68.9 SP: 44.3 OB: 24.6
ENALIA 2 (AESAN)	2013-2015	18-74	Datos medidos	IMC: 52,7% - 35.4 % sobrepeso - 17.3% obesidad	EP: 45.0 SP: 30.7 OB: 14.3	EP: 60.5 SP: 40.2 OB: 20.3
Estudio Nutricional de la Población Española (Aranceta)	2014-2015	25-64	Datos medidos	IMC: 60.9% - 39.3% sobrepeso - 21.6% obesidad 33.4 % obesidad abdominal	EP: 52.6 SP: 32.1 OB: 20.5 OA:43.3	EP: 69.3 SP: 46.5 OB: 22.8 OA: 23.3

IMC: índice de Masa Corporal; ICA: índice cintura altura; p:percentil; EP: exceso de peso; SP: sobrepeso; OB:obesidad; OA: obesidad abdominal.

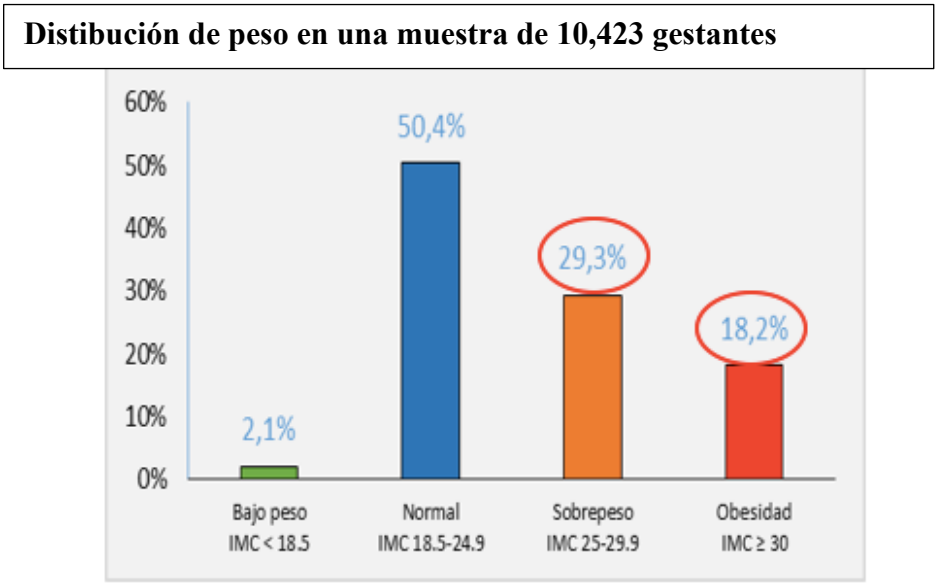
La OMS[119] ha reconocido la obesidad como una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, ya que en ella intervienen factores de diversa naturaleza (fisiológicos, psicológicos, ambientales, socioeconómicos y genéticos) que además dificultan su abordaje. La epidemia mundial de obesidad ha conducido a incrementar las tasas de mujeres obesas que se quedan embarazadas, convirtiéndose en uno de los principales factores de riesgo durante la gestación.

La OMS estima que la prevalencia mundial de obesidad en la mujer embarazada se encuentra en un rango comprendido entre el 1.8 y el 25.3%[120]. En Estados Unidos, las tasas de obesidad en embarazadas varían entre el 18.5% y el 38.3%[121]. En 2010 Bautista Castaño y cols[122] publicaron un estudio de prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población de gestantes de Gran Canaria. En el estudio se incluyeron las gestantes que habían finalizado la gestación en 2008, siendo la muestra final de 6693 gestantes. El 53.8% de la muestra presentaba normopeso, el 25% sobrepeso, el 17.1% obesidad y 4.2% bajo peso.

Nuestro grupo de trabajo ha comprobado que de una muestra de 10423 gestantes españolas, un 49.6% presentaban un IMC patológico. La muestra

procedía de gestantes asistidas en el Hospital Universitario Virgen de la Arraixaca de Murcia o en el Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, en el año 2018.

Figura 6. Muestra la distribución de gestantes con IMC inferior, normal y superior asistidas en el en el Hospital Universitario Virgen de la Arraixaca de Murcia o en el Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, en el año 2018[123]



Complicaciones asociadas a la obesidad en el embarazo

Una cuarta parte de las complicaciones que ocurren en la gestación son atribuibles al sobrepeso y la obesidad, riesgo que aumenta con la gravedad de esta patología[121–123]. Aunque numerosos estudios han investigado el efecto de la obesidad materna en los resultados perinatales, algunas de estas complicaciones siguen siendo controvertidas. Entre las principales complicaciones maternas, asociadas a la obesidad, tenemos:

Complicaciones maternas

Diabetes gestacional. La obesidad materna es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional (DG)[127]. En 2001 Sebire y cols[128] informaban que la tasa de DG se duplicaba en gestantes obesas (OR 1.68; IC del 95%: 1.53-1.84) al compararlas con gestantes de peso normal. Posteriormente, en 2015 Marchi y cols.[129] publicaron una revisión sistemática de revisiones publicadas. De las 22 revisiones incluidas, dos de ellas abordaban la asociación entre obesidad y DG. En la primera[130], el riesgo de desarrollar DG fue cuatro veces mayor entre las mujeres con obesidad (OR 3.05–4.21) y nueve veces mayor (OR 5.07–16.04) entre las mujeres con obesidad grave (IMC > 33 a > 40 kg/m2), en comparación con mujeres embarazadas con IMC normal. En la segunda revisión[124], de manera similar, las OR fueron 3.76, 3.01 y 5.55 más altas, respectivamente, para mujeres con obesidad (IMC> 29,9 kg/m2), obesidad moderada (IMC 30-35 kg/m2) y obesidad mórbida (IMC> 35 kg/m2), en comparación con mujeres con IMC normal (IC del 95%: 3,31 a 4.28, 2.34 a 3.87 y 4.27 a 7.21).

Hipertensión arterial y estados hipertensivos del embarazo. La obesidad es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de HTA y preeclampsia en mujeres con IMC>30 kg/m[131–134]. Wang y cols[135] publicaron un metaanálisis en 2013 sobre la asociación de ambas patologías, que incluyó 29 artículos. Encontraron un incremento del riesgo de preeclampsia asociado al sobrepeso,

obesidad y obesidad grave materna con una OR de 1.70 (IC del 95%: 1.60-1.81; p <0.001), 2.93 (IC del 95%: 2.58– 3.33, P <0.001) y 4.14 (IC del 95%: 3.61–4.75, P <0.001), respectivamente. De tal modo que los autores concluían que las gestantes con sobrepeso u obesidad tenían un riesgo aumentado de preeclampsia.

Complicaciones intraparto. Heslehurst y cols[136] publicaron en 2008 un metaanálisis de 49 estudios en el que muestran una asociación, estadísticamente significativa, entre la obesidad y diversas complicaciones como **el aumento del riesgo de cesárea**, **parto instrumental, infección, mayor tasa de inducción del parto y parto prolongado y mayor riesgo de hemorragia postparto**. Concluyendo que la obesidad materna contribuye de manera significativa a un peor pronóstico para la madre durante el parto y en el período inmediatamente posterior al parto.

Riesgo protrómbotico. El embarazo es en sí mismo un estado protrombótico con aumentos en la concentración plasmática de los factores de coagulación I, VII, VIII y X, una disminución de la proteína S y la inhibición de la fibrinólisis, lo que resulta en un riesgo cinco veces mayor de trombosis venosa[137]. La obesidad también es un factor de riesgo reconocido de **tromboembolismo venoso**[138]observándose en gestantes obesas un riesgo aún mayor de tromboembolismo venoso (OR 5,3; IC del 95%, 2,1-13,5) y específicamente de embolia pulmonar (OR 14,9; IC del 95%, 3,0 –74,8) al compararlo con gestantes sin obesidad[139].

Complicaciones del puerperio. La gestante obesa tiene un riesgo aumentado de **infección posparto** (herida, episiotomía, endometritis), independientemente de la vía del parto y a pesar del uso de antibióticos profilácticos[133–135]. Y un aumento de riesgo de mayor estancia hospitalaria[136].

Complicaciones del feto, el niño y el adulto

En cuanto a la asociación entre obesidad y alteraciones en la descendencia. Las principales complicaciones son anomalías congénitas, trastornos del peso fetal y aumento de tasa de mortalidad.

Anomalías congénitas. El riesgo de malformación fetal parece incrementar en gestantes obesas. Se ha descrito aumento de alteraciones del tubo neural, malformaciones cardíacas, paladar hendido, atresia anorrectal, hidrocefalia y acortamiento de extremidades[143]. Revisiones sistemáticas publicadas han mostrado que a medida que aumentaba la gravedad de la obesidad materna, también aumentaba el riesgo de defectos del tubo neural y defectos cardíacos congénitos[144,145]. Por otro lado, debido a la peor calidad ecográfica en la gestante, es más difícil detectar malformaciones fetales, lo cual disminuye el diagnóstico previo al parto[146–150]. Thornburg y cols[148] encontraron una visualización inadecuada, en la ecografía, en el 28% de los pacientes obesos de clase I, el 39% de los de clase II y el 51% de los de clase III.

Muerte fetal. La obesidad se asocia a un mayor riesgo de muerte fetal[151–153]. Salihu y cols[154] con una cohorte de 134527 mujeres obesas, informaban que las gestantes obesas tenían ,aproximadamente, un 40% más de probabilidades de presentar muerte fetal que las mujeres no obesas. El riesgo de muerte fetal aumentó con el incremento del IMC: grado I, OR 1.3 (IC 1.2-1.4); grado II OR 1.4 (IC 1.3-1.6); y grado III OR 1.9 (IC 1.6-2.1)[153]. En una revisión sistemática realizada por Nicole E. Marshall y cols[155], los resultados de dos metaanálisis que incluían 7 y 8 estudios también mostraban un mayor riesgo de muerte fetal en mujeres obesas al compararlas con las de peso normal. En 2015 M. Rahman[156] publicaba una revisión sistemática , en la que se incluían 42 estudios, concluyendo que el riesgo de muerte fetal era mayor entre las madres con sobrepeso y obesidad, pero la asociación no era estadísticamente significativa.

Parto prematuro (PP). Son varios los estudios que han evaluado la asociación entre obesidad materna y PP, no quedando clara la asociación entre

ambos. Yariv Yoveg en 2009[157] tras una revisión bibliográfica, sugerían que la obesidad podía estar asociada con el PP yatrogénico, pero no con el parto prematuro espontáneo. Autores como Smith y cols[158] informaron que entre las mujeres nulíparas, el riesgo de PP espontáneo disminuía al aumentar el IMC, mientras que el riesgo de PP yatrogénico aumentaba. Bhattacharya y cols[159] también informaron que la tasa de PP inducido aumentaba con el aumento del IMC, siendo el riesgo más bajo en mujeres con bajo peso (IMC% 19,9) (OR 0.8; IC del 95%: 0.8-0.9) y más alto en las obesas de clase II (OR 1.8; IC del 95%: 1.3-2.5).

Sin embargo, en la revisión realizada por Marchi J.[129], que incluía, tres revisiones sistemáticas[124,136,160] en las que se evaluaba la asociación entre el IMC materno y el PP. Una de ellas[124], encontró un aumento significativo en el riesgo de parto prematuro espontáneo (<32 semanas de gestación) para mujeres con IMC ≥ 40 kg/m2 (OR 2.27; IC del 95%: 1.76–2.94). Los autores observaron que, incluso después de ajustar las variables de confusión, las mujeres con un IMC ≥35 kg m^2 tenían un 33% más de riesgo de PP que las mujeres con peso normal (OR 1.33; IC del 95%: 1.12-1.57). La segunda revisión[160] encontró que tener un parto por debajo de la semana 37 de gestación, se relacionó con obesidad (OR 1.23, IC del 95%: 1.15-1.31) y obesidad mórbida (OR 1.495, IC del 95%: 1.41-1.59). La tercera revisión[136] presentó la mayoría de los resultados de sobrepeso y obesidad combinados. El riesgo relativo de tener un PP en mujeres obesas y muy obesas (IMC ≥34,9 a ≥40 kg/m2), antes de la semana 33 de gestación, fue 1.49 (IC del 95%: 0.89-2.50) y 2.02 (95% IC 1.24-3.29), respectivamente.

Alteraciones en el peso fetal. Tanto la obesidad previa al embarazo como el aumento de peso gestacional juegan un papel importante en la determinación del peso al nacer. Varios estudios han informado que el incremento de peso previo al embarazo tiene una relación lineal con el peso al nacer y mayor riesgo de feto grande para la edad gestacional[127,161–166]. En el metaanálisis publicado por P. Liu y cols[167] los autores concluyeron que las gestantes con sobrepeso u obesidad, tenían un riesgo significativamente mayor de tener un recién nacido GEG (OR: 1.45, IC del

95%, 1.29-1.63 y 1.88, IC del 95%, 1.67-2.11, respectivamente), y macrosomía (OR 1.70, IC del 95%, 1.55-1.87 y 2.92, IC del 95%, 2.67-3.20, respectivamente), siendo también más frecuente el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (OR 1.29, IC del 95%, 1.12-1,48 y 1.91, IC del 95% , 1.60–2.29, respectivamente) y la muerte perinatal (OR, 1.27, IC del 95%, 1.18–1.36 y 1.81, IC del 95%, 1.69–1.93, respectivamente).Cuando se estudian los efectos de la obesidad asociados a la gestación, a menudo no se sabe si se ha realizado un cribado adecuado de DG y, por lo tanto, es difícil evaluar si los efectos son causados por la obesidad o por DG. En el estudio de Jensen y cols[164] se excluyeron todas las gestantes con DG. Evaluaron el resultado del embarazo y el IMC en mujeres danesas no diabéticas y concluyeron que el riesgo de trastornos hipertensivos, cesárea, inducción del trabajo de parto y macrosomía aumentaban significativamente tanto en mujeres con sobrepeso (IMC 25,0-29,9) como en mujeres obesas (IMC> 30) en comparación con mujeres que tenían un peso normal (IMC 18.5-24.9). Ehrenberg y cols[168] revisaron los resultados de 12950 embarazos y encontraron que la obesidad y la diabetes pregestacional se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de macrosomía. Después de ajustar los factores de riesgo de confusión, estos investigadores encontraron que, en comparación con mujeres con IMC normal, las mujeres obesas tenían un riesgo elevado de recién nacido GEG (16.8% versus 10.5%; P <0.0001).

Bin Zhang y cols[169] publicaron en 2016, un estudio realizado en Wuhan, China. Se incluyeron 76695 recién nacidos procedentes de gestación única y se estudió la asociación entre IMC materno y riesgo de PEG. De los 76695 nacidos vivos, 3058 (4.0%) fueron prematuros. Para los recién nacidos a término, el bajo peso materno previo al embarazo (<18.5 kg/m2) se asoció con un mayor riesgo de PEG, (OR 1.41, IC del 95%: 1.33, 1.49 y tener sobrepeso (24.0-27.9 kg / m2) se asoció con una disminución de este riesgo (OR 0.84; IC del 95%: 0.74 a 0.94). Inversamente, en los recién nacidos prematuros, se observó que el bajo peso materno antes del embarazo no se asoció con un aumento de riesgo de PEG y sin

embargo tener sobrepeso si aumentó este riesgo (OR 1.57; IC del 95%: 1.04 a 2.35). De este modo los resultados mostraron que el bajo peso y la obesidad no se asociaron con el riesgo de PEG prematuro, pero las mujeres con bajo peso tenían un mayor riesgo de PEG a término y las mujeres que tenían sobrepeso tenían un menor riesgo de PEG a término y un mayor riesgo de PEG prematuro.

En la revisión sistemática de Marchi y cols[129] se incluyeron tres revisiones sobre el IMC antes del embarazo y el peso al nacimiento[136,160,170]. En la primera revisión[170], la obesidad previa al embarazo disminuyó el riesgo de bajo peso al nacer (OR 0.81; IC del 95%: 0.80 a 0.83) y aumentó el riesgo de tener un recién nacido GEG (OR 2.08; IC del 95%: 1.95-2.23), en comparación con mujeres de peso normal. La obesidad antes del embarazo también aumentó el riesgo de GEG (> 4000 gr) (OR 2.00, IC 95% 1.84-2.18) y macrosomía (> 4500 gr) (OR 3.23, IC 95% 2.39-4.37). Tener un recién nacido GEG también se relacionó con la obesidad en la segunda revisión (OR 2.357; IC del 95%: 2.293-2.422) y el riesgo de bajo peso al nacer se redujo (OR 0.84; IC del 95%: 0.782-0.905)[136]. En la tercera revisión[160] la mayor parte de los resultados de sobrepeso y obesidad se presentaron combinados. El análisis de los datos informó un riesgo relativo de tener un recién nacido PEG (<2500 gr) en mujeres obesas y muy obesas (IMC ≥34.9 a ≥40 kg/m2) de 0.63 (IC del 95%: 0.34 a 1.19) y 0.81 (IC del 95%: 0.42 a 1.53) respectivamente. Cuando los autores tuvieron en cuenta el sesgo de publicación, ya no se observó el aparente efecto protector de la obesidad sobre PEG. Posteriormente, en el estudio publicado por L. Radulescu y cols[171] (n = 500) los resultados mostraban una mayor incidencia de restricción del crecimiento intrauterino en los embarazos de mujeres con obesidad. En el análisis realizado por Yuan Hua chen y cols[172], sobre IMC previo al embarazo y riesgo de PEG, los autores informaban que tras ajustar diferentes factores de confusión los resultados concluían que la obesidad antes del embarazo aumentaba el riesgo, no sólo de recién nacido GEG sino también de PEG (17.60% de los recién nacidos PEG pertenecían al grupo de obesas,

significativamente más alto que el 7.43% de los lactantes PEG del grupo de peso normal).

2.6.2 Delgadez materna y embarazo.

Por otro lado, la delgadez, puede definirse como una reducción de la grasa corporal que conduce a un peso subóptimo. En la edad adulta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el infrapeso como la presencia de un IMC inferior a 18.5 kg/m^2. El bajo peso a su vez, puede subclasificarse en leve (17-18.49 kg/m^2), moderado (16-16.99 kg/m^2) y severo (< 16 kg/m^2)[173].

El número de mujeres que comienzan el embarazo con un peso subóptimo está aumentando en países desarrollados[174,175], tal vez esto se debe a la creciente insatisfacción frente a la propia imagen corporal. El aumento de peso adicional y los cambios en la composición corporal, durante la gestación, también pueden hacer que muchas mujeres se sientan inseguras sobre el tamaño y la forma de su cuerpo[176]**.** Varios estudios muestran que aproximadamente el 50% de la población adolescente femenina en Europa, Canadá y Estados Unidos presenta insatisfacción con su imagen corporal[177]. Según la encuesta nacional de Salud del año 2017 (OCDE Health Statistics)[118], la prevalencia de bajo peso en mujeres de 18 a 24 años es del 12.7% frente a un 3.5% de hombres.

Al igual que la obesidad el bajo peso también se asocia con complicaciones materno-fetales. La bibliografía publicada muestra que existe una asociación entre el bajo peso materno y resultados perinatales adversos, tales como, aborto espontáneo, PEG, RCIU y PP.

- En 2010, Zhen Han y cols[178] publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el bajo peso materno y el riesgo de PP y PEG. En esta revisión se incluyeron un total de 78 estudios en los que participaron 1025794 mujeres. El riesgo general de PP aumentó en los estudios de cohorte de mujeres con bajo

peso. Se informó de un riesgo relativo aumentado de PEG, OR 1.29 (IC del 95% 1.15-1.46), al igual que el riesgo de PP espontáneo OR 1.32 (IC del 95% 1.10-1.57) y parto inducido OR 1.21 (IC del 95%: 1.07-1.36).

- Kana Fujiwara y cols[179] en 2014, publicaron un estudio de cohortes restrospectivo, sobre el bajo peso materno y complicaciones asociadas. Incluyeron 6954 gestantes con un IMC entre 18.5-25 y 1057 con un IMC menor de 18.5. La incidencia de PP espontáneo y PEG fue significativamente mayor en gestantes con bajo peso, incluso en aquellas pacientes con incremento de peso adecuado según las recomendaciones del Instituto de Medicina de EEUU[180]. No obstante, un aumento de peso menor a 0,3 kg por semana se asoció con una incidencia significativamente mayor de PEG (aumento de peso de <0.2 kg / semana, 21.1% frente a 10.1% (P <0.01); 0.25-0.3 kg/semana, 19.8% frente a 10.1% (P = 0.01).

- En un estudio español, de cohortes retrospectivos publicado en 2015, se estudió la asociación entre bajo peso materno y resultados perinatales. Los autores informaron de una tasa de bajo peso materno del 2.5%. Los resultados concluyeron que el bajo peso materno al inicio de la gestación se asoció a una menor probabilidad de que el parto finalizara mediante una cesárea (OR: 0.45; IC 95% 0.22-0.89) y a un riesgo aumentado de presentar un recién nacido PEG (OR:1.74; IC 95% 1.05-2.90).

- En el metanálisis publicado por P. Liu en 2016[167], sobre la asociación entre el IMC materno previo al embarazo y los resultados perinatales; se incluyeron un total de 60 estudios en los que participaron 1392799 mujeres de las cuales el 8.18% presentaba bajo peso. Las gestantes que tenían bajo peso tenían un mayor riesgo de PP (OR 1.30, IC del 95%, 1.13–1.49) y PEG (OR 1.67, IC del 95%, 1.49–1.87).

- En 2016, A.I Girsen y cols[181] analizaron los datos de 950356 partos en California entre 2007–2010, concluyendo que el riesgo de PP era mayor en gestantes de bajo peso, y que esta relación aumentaba con la gravedad del bajo peso materno. Además, esta relación persistía incluso después de ajustar las características maternas, las comorbilidades maternas preexistentes y los factores de riesgo conductuales. También encontraron que la fuerza de la relación fue similar en los partos espontáneos y por indicación médica.

- En un estudio realizado en Dinamarca, se reclutaron un total de 23,821 mujeres en la primera mitad del embarazo. Las pacientes fueron entrevistadas sobre el IMC antes del embarazo, antecedentes obstétricos, exposiciones durante el embarazo y factores sociodemográficos. Se realizó un seguimiento de los embarazos con respecto al aborto espontáneo. Los resultados mostraron que las mujeres con un IMC por debajo de 18.5 antes del embarazo tenían un riesgo significativamente mayor de aborto espontáneo en comparación con las mujeres que tenían un IMC de 18.5-24.9 antes del embarazo[182].

- Sarka Lisonkovay cols[125] publicaron en 2017 un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó todos los partos únicos, realizados en hospitales del estado de Washington, entre 2004-2013**.** Los autores estudiaron la asociación entre el IMC del embarazo y la morbilidad materna grave. Se incluyeron 743,630 gestantes, de las cuales el 3.2% presentaba bajo peso. Las mujeres con bajo peso tenían un mayor riesgo de hemorragia antes y después del parto con necesidad de transfusión sanguínea y también presentaron mayor tasa de morbimortalidad materna, siendo la OR de 1.2 (IC del 95%, 1.0-1.3), en comparación con mujeres con IMC normal.

- Ehrenberg y cols[183] estudiaron los datos de los registros perinatales en Cleveland, Ohio. Informaron que las mujeres con bajo peso materno antes del

embarazo tenían un mayor riesgo de PEG y RCIU. La incidencia de desgarros perineales también fue mayor en mujeres que pesaban menos de 45 kg.[183]

3. JUSTIFICACIÓN

Uno de los objetivos fundamentales de la obstetricia es prevenir y tratar las alteraciones del crecimiento intrauterino. Para ello es fundamental que el diagnóstico del crecimiento fetal anómalo sea correcto, siendo el peso fetal el principal indicador del mismo. La estimación del peso fetal depende de:

- La determinación exacta de la edad gestacional.
- La eficacia del procedimiento de estimación del peso fetal.
- El modelo de curvas de peso fetal escogido.

Para construir un modelo de crecimiento fetal que permita identificar con precisión si un feto alcanza correctamente su potencial de crecimiento, **todos los casos con patología que puedan afectar al desarrollo fetal, deberán eliminarse de la muestra utilizada como referencia.**

Tanto la obesidad como la delgadez materna son enfermedades que se asocian con alteraciones del crecimiento y desarrollo fetal y del peso del recién nacido. Sin embargo, las anomalías del peso materno no han sido consideradas hasta ahora como causa de exclusión en la construcción de las curvas poblacionales de normalidad de peso fetal y neonatal, ni en los modelos personalizados propuestos por Gardosi, ni en las diferentes curvas personalizadas de peso fetal y neonatal diseñadas en otros países del mundo[19,19,91–95,109,110].

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La exclusión de las gestantes que presentan obesidad o delgadez al comienzo del embarazo, del cálculo de los modelos de curvas personalizadas de peso fetal y neonatal, puede mejorar la eficacia de los mismos para identificar a los fetos PEG y GEG con riesgo de resultado perinatal adverso.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es construir un nuevo modelo de curvas personalizadas (excluyendo de los cálculos a las gestantes con IMC anómalo) y valorar su eficacia para identificar a los fetos PEG y GEG con riesgo de resultados perinatales adversos, comparándolo con la de un modelo de CC convencionales.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra estudiada se obtuvo del Registro de Datos Perinatales del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Se incluyeron 28555 casos recogidos a lo largo de un periodo de cuatro años (2015-2018) considerando los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión**

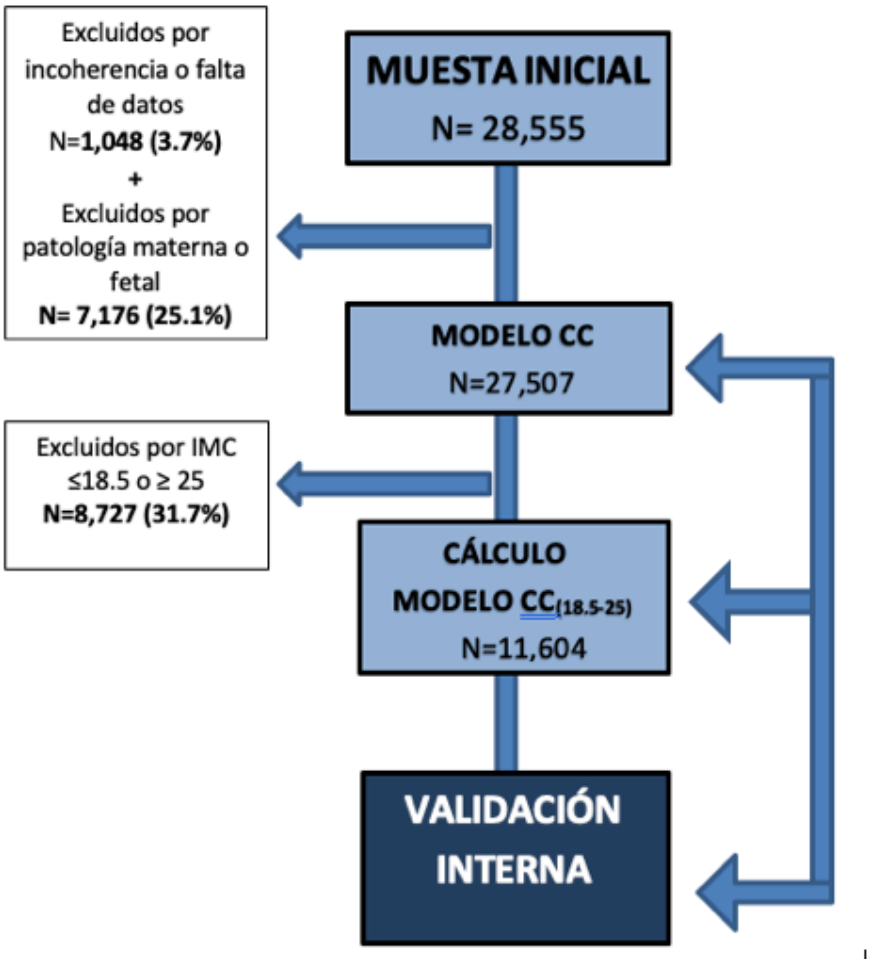
Gestación única, edad gestacional entre 26 y 43 semanas (EG) y cronología gestacional confirmada por ecografía antes de las 11-14 semanas de embarazo.

- **Criterios de exclusión**

Datos incompletos o incoherentes en algunos campos (peso, altura materna, edad gestacional y sexo del recién nacido). Así, de los 28555 casos iniciales, se excluyeron 1048 casos, quedando la muestra formada por 27507 recién nacidos. Esta muestra había sido utilizada previamente para construir un modelo de curvas poblacionales[87]y un modelo convencional de CC de peso fetal y neonatal para niños españoles[184]

Para calcular el peso fetal óptimo se excluyeron de la muestra de 27507 recién nacidos, 7176 casos en los que se constató la existencia de patología materna, gestacional o pregestacional, diabetes, hipertensión previa o inducida por el embarazo, adicción a sustancias tóxicas (alcohol, Tabaco o drogas); o patología fetal, malformaciones congénitas o muerte perinatal al igual que se había hecho para calcular el modelo convencional de CC[184]. Para calcular el peso fetal óptimo y el nuevo modelo de curvas personalizadas ($CC_{(18.5\text{-}25),}$) se excluyeron, además, 8727 casos en los que las madres presentaban un IMC al inicio de la gestación anómalo (< 18.5 o > 25 kg/m^2) [114],incluyendo únicamente los casos de gestantes con un IMC dentro de este rango. La muestra utilizada para construir el nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ quedó finalmente constituida por 11604 recién nacidos. Figura 7.

Figura 7. Muestra utilizada para la construcción y validación interna de un nuevo modelo de curvas personalizadas ($CC_{18.5-25}$).



CC: curvas *customizadas*-personalizadas; IMC: índice de masa corporal.

5.1 CONSTRUCCIÓN DEL NUEVO MODELO DE CURVAS PERSONALIZADAS DE PESO FETAL Y NEONATAL.

a. Cálculo del peso fetal óptimo

Para construir el modelo de cálculo del peso fetal óptimo se utilizó un análisis de regresión múltiple por pasos, con el peso fetal como variable dependiente y las siguientes como variables independientes: peso materno, talla, raza, paridad, EG (en semanas) y sexo fetal.

Definimos el peso óptimo, para una EG y sexo, como el correspondiente al percentil 50. Para fijar la constante del modelo para una situación estándar en los valores medios y los grupos más probables, se consideraron las siguientes variables: Mujer española, nulípara, embarazo de 40 semanas, EG40 = EG-40, (equivalente a 280 días de embarazo); talla materna (TM) 163 cm (TM163 = TM-163) y peso materno (PM) 65 kg (PM65 = PM-65). Además, consideramos el efecto cuadrático y cúbico para TM163, PM65 y EG40 y sus interacciones con la variable sexo. La variable sexo se codificó como -1 para sexo fetal femenino y 1 para el sexo fetal masculino.

Se incluyeron con todos sus valores las distintas variantes étnicas (de España, Europa del Este, resto de Europa, África del Norte, Subsahara, Sudamérica y Asia) y la paridad (nulíparas y multíparas), considerando finalmente sólo los grupos homogéneos obtenidos.

El término independiente del modelo representa el peso óptimo de un recién nacido de 40 semanas y sexo neutro de una madre española nulípara de 163 cm de altura y 65 kg de peso.

El coeficiente de variación de Pearson (cv) es el resultado de la relación entre la raíz cuadrada del error cuadrático medio y el término independiente del modelo.

Los percentiles del peso se obtuvieron de datos estandarizados utilizando el coeficiente de varianza de de Pearson (c.v.), el peso óptimo y el valor del estándar normal ($z\alpha$):

$$\mathbf{P_{1-\alpha} = Peso\ óptimo + z_{\alpha}\ sd = Peso\ óptimo\ (1 + z_{\alpha}\ cv)}$$

b. Cálculo de percentiles

Para un peso dado al nacimiento, EG, sexo y características maternas, el percentil del peso al nacer se obtuvo calculando el punto zα a partir del peso observado, el peso óptimo y el coeficiente de variación (c.v.):

$$z_{\alpha} = (\text{peso} / \text{peso óptimo} - 1) / \text{c.v.}$$

El percentil buscado se obtiene como la probabilidad acumulativa por debajo de este punto zα cuando se usa una distribución normal estándar.

5.2 VALIDACIÓN INTERNA DEL NUEVO MODELO. COMPARACIÓN ENTRE MODELOS Y RESULTADOS PERINATALES.

Comparación de la eficacia del nuevo modelo de curvas de peso fetal personalizadas propuesto, $CC_{(18.5\text{-}25)}$, *versus* el modelo convencional (CC), para identificar a los recién nacidos con crecimiento intrauterino anómalo y resultados perinatales adversos.

Los 27,507 recién nacidos incluidos en la muestra inicial, tras extraer los casos con datos incompletos o incoherentes (Figura 7), se clasificaron según su percentil de peso al nacer como adecuados para la edad gestacional (AEG), grandes para la edad gestacional (GEG) o pequeños para la edad gestacional (PEG) de acuerdo con las curvas personalizadas de peso fetal convencionales CC[13] y con el nuevo modelo propuesto, $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

Un recién nacido GEG se definió como aquel que presentaba un peso al nacer por encima del percentil 90, y como PEG si su peso se situaba por debajo del percentil 10. Se consideraron recién nacidos AEG aquellos cuyo percentil de peso se encontraba entre 10 y 90.

Se diferenciaron los siguientes grupos:

$\mathrm{AEG}^{por\ ambas\ CC}$	Recién nacidos clasificados como AEG según ambas CC
$AEG_{CC}^{sólo\ por}$	Recién nacidos clasificados como AEG sólo por CC.
$AEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$	Recién nacidos clasificados como AEG sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$
$GEG^{por\ ambas\ CC}$	Recién nacidos clasificados como GEG según ambas CC.
$GEG_{CC}^{sólo\ por}$	Recién nacidos clasificados como GEG sólo por CC.
$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$	Recién nacidos clasificados como GEG sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$
$PEG^{por\ ambas\ CC}$	Recién nacidos clasificados como PEG según ambas CC.
$PEG_{CC}^{sólo\ por}$	Recién nacidos clasificados como PEG sólo por CC
$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$	Recién nacidos clasificados como PEG sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

Variables

Los resultados perinatales analizados fueron: Modalidad del parto (cesárea segmentaria transversa (CST), cesárea por desproporción pélvico-cefálica (DPC), cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal (SPBF)), distocia de hombros, puntuación del test de Apgar al primer y quinto minuto de vida, pH en arteria umbilical, necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y mortalidad perinatal (prenatal y neonatal).

Además, se analizaron dos variables combinadas:

- **Resultados perinatales adversos 1**: Al menos un resultado perinatal adverso (Cesárea segmentaria transversa (CST), distocia de hombros, test de Apgar < 5 al 1er y 5º, ingreso en la unidad de cuidados intensivos neontal (UCIN) o mortalidad perinatal).
- **Resultados perinatales adversos 2**: Test de Apgar < 5 al 1er y 5º minuto, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal.

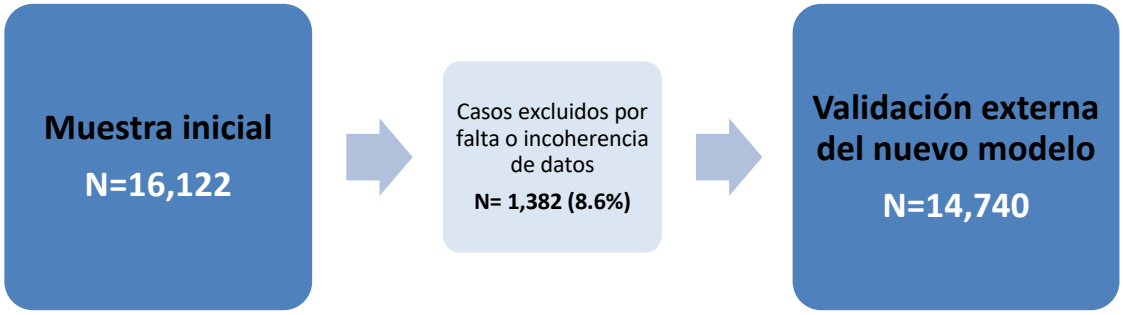
Se compararon los resultados perinatales entre los recién nacidos clasificados como GEG o PEG según las CC o de acuerdo con las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$. Se utilizó el coeficiente kappa de Cohen para analizar el grado de concordancia entre modelos y la escala propuesta por Landis y Kock[185] para describir el grado de concordancia: 0.21-0.40, "Pobre"; 0.41-0.60, "Moderado", 0.61-0.80, "Bueno" y 0.81-1.00 "casi perfecto".

5.3 VALIDACIÓN EXTERNA DEL NUEVO MODELO. COMPARACIÓN ENTRE MODELOS Y RESULTADOS PERINATALES.

Para la validación externa del nuevo modelo, se utilizó una muestra procedente del Registro de Datos Perinatales del Hospital Universitario Vall d´Hebrón. Se incluyeron un total de 16122 recién nacidos en el período entre 2018-2020, que cumplían los mismos criterios de inclusión descritos anteriormente en el apartado 1.

De la muestra inicial, se excluyeron 1,382 casos por falta o incoherencia de los datos registrados, quedando incluidos en la muestra final 14740 casos. Figura 8.

Figura 8. Casos incluidos para la validación externa tras aplicar los criterios de exclusión.



La comparación de la eficacia del nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$, *versus* el modelo convencional de CC, se realizó siguiendo la misma metodología descrita en el apartado 2.

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La distribución de las variables se analizó utilizando histogramas y el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables numéricas paramétricas se expresarán como media y desviación estándar y las no paramétricas como varianza y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre grupos se analizarán utilizando el test de la t de Student (variables con distribución normal) o la prueba de Mann Whitney (variables con distribución no gaussina). Para las comparaciones entre proporciones utilizaremos el test de chi-cuadrando y si alguno de los valores esperados resulta menor de 5, se aplicó el test exacto de Fisher.

Los OR de los resultados perinatales por grupo se calcularon mediante un análisis de regresión logística, tomando como referencia el grupo $\mathrm{AEG}^{por\ ambas\ CC}$ (OR=1) . Los intervalos de confianza del pH se calcularon mediante un análisis de covarianza. La edad gestacional se consideró como covariable.

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)

6. RESULTADOS

6.1 CONSTRUCCIÓN DE UN NUEVO MODELO DE CC DE PESO FETAL Y NEONATAL.

Las características maternas y neonatales de la muestra utilizada para construir el nuevo modelo de tablas y curvas personalizadas de peso fetal y neonatal, $CC_{(18.5\text{-}25)}$ y del modelo convencional CC se muestran en la Tabla 14. La Tabla 15 incluye los coeficientes de los modelos de predicción del peso fetal óptimo y los factores incluidos en los modelos finales, tras el análisis de regresión por pasos realizado.

Tabla 13. Características maternas y fetales de la muestra utilizada para el cálculo de las curvas percentiladas personalizadas de peso fetal y neonatal.

Modelo	**CC (n = 20,331)**	**Nuevas CC$_{(18.5-25)}$ (n = 11,604)**
Edad materna (años) media (DE); mediana	28.5 (6.1); 29.0	28.4 (6.2); 29.0
Primíparas: n (%)	14012 (68.7)	8354 (72.0)
IMC: (kg/m^2) n (%)		
< 16 Delgadez severa	43 (0.2)	
16-17 Delgadez moderada	167 (0.8)	
17-18.5 Delgadez leve	781 (3.8)	
18.5-25 Peso normal	11604 (57.1)	11604 (100)
25-30 Sobrepeso	4939 (24.3)	
30-35 Obesidad tipo I	1937 (9.5)	
35-40 Obesidad tipo II	854 (4.2)	
> 40 Obesidad tipo III	6 (0.03)	
Estatura (cm): media(DE); mediana	162.6 (6.2); 163.0	162.7 (6.2); 163.0
Peso (kg): media (DE); mediana	65.3 (13.7); 63.0	58.4 (6.2); 58.0
Etnia: n (%)		
España	16958 (83.1)	9669 (83.3)
Resto de Europa	566 (2.3)	323 (2.8)
África Sub-sahariana	197 (1.0)	80 (0.7)
África norte	824 (4.0)	311 (2.7)
América del Norte	1522 (7.5)	920 (7.9)
América del sur	24 (0.1)	19 (0.2)
Asia	400 (2.0)	282 (2.4)
EG (días); media (DE); mediana	277.9 (13.0); 280.0	277.6 (12.7); 280.0
Peso al nacer (g); media (DE); mediana	3254.4 (514.4); 3270	3221.9 (493.1); 3240
Sexo: n (%)		
Masculino	9900 (48.7)	5651 (48.7)
Femenino	10431 (51.3)	5953 (51.3)

CC: modelo de curvas *customizadas* convencionales [12]; CC$_{(18.5-25)}$: curvas *customizadas* calculadas con mujeres con IMC pregestacional normal IMC: índice de masa corporal; EG: edad gestacional; DE: desviación estándar.

Tabla 14. Coeficientes de las curvas personalizadas convencionales[12] y nuevas curvas personalizadas, $CC_{(18.5\text{-}25)}$, para la predicción del peso óptimo. Todos los factores resultaron incluidos en los modelos finales escalonados.

Modelo		CC	CC (18.5-25)
Constante			
		3289.681	3304.579
Estatura materna (EM, cm) (desde 163)		9.392	6.987
Peso materno (PM, kg) (desde 65)			
Lineal		4.856	7.510
Cuadrático		-0.098	-
Cúbico		0.001	-
Paridad (≥ 1)		113.889	113.530
Etnia			
Este de Asia		165.560	143.461
América del Sur		161.550	134.161
Resto de Europa		67.927	68.934
África Norte		109.265	62.447
EG (semanas) (desde 40)			
Lineal		135.413	134.457
Cuadrático		-14.063	-13.435
Cúbico.		-0.838	-0.803
Sexo			
Masculino		67.188	67.552
Femenino		-67.188	-67.552
Interactiones			
EG (lineal) con	Sexo	6.890	8.501
	Paridad (≥ 1)	9.032	11.300
	EM (cúbico)	0.006	0.008
	PM (cuadrado)	0.260	-
EG (cuadrático) con	EM (lineal)	-0.378	-
	PM (cuadrado)	-0.008	-0.011
EG (cúbico) con	EM (lineal)	-0.032	-
Error medio cuadrático		144630.076	133659.796
R^2		0.454	0.451
Coeficiente de variación (cv)		0.1156	0.1106

CC: modelo de curvas *customizadas* convencionales [12]; $CC_{(18.5\text{-}25)}$: curvas *customizadas* calculadas con mujeres con IMC pregestacional normal. IMC: índice de masa corporal; PM: peso materno; EG: edad gestacional; DE: desviación estándar.

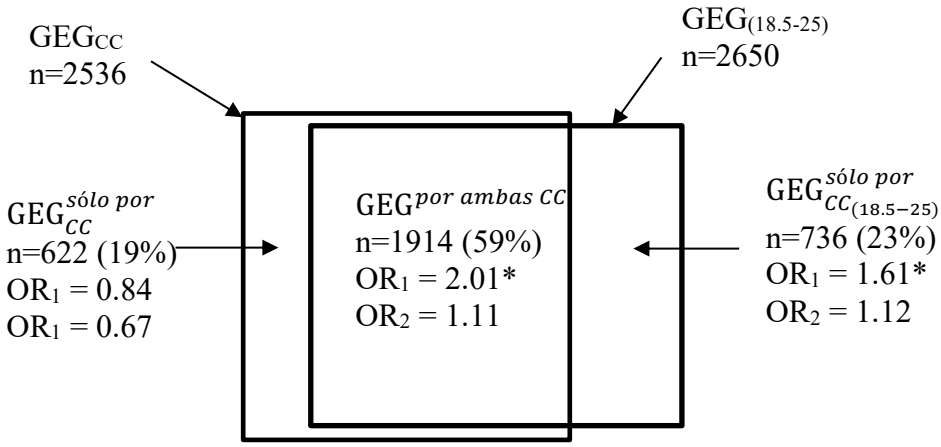
6.2 VALIDACIÓN INTERNA DEL MODELO DE CURVAS PERSONALIZADAS $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

Los 27,507 recién nacidos finalmente incluidos en la muestra global, tras aplicar los criterios de exclusión, se clasificaron según su peso como AEG, PEG o GEG, según los modelos de CC convencionales y de acuerdo con las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$ construidas.

- **Recién nacidos grandes para la edad gestacional:**

Según el modelo de CC, 2,536 (9.21%) recién nacidos resultaron GEG y según las nuevas $CC_{(18,5\text{-}25)}$ 2,650 (9.65%). Observamos que 622 **(2.26%)** recién nacidos clasificados como GEG, según el modelo de CC, serían clasificado como AEG, según el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$, **(**$GEG_{CC}^{sólopor}$**).** Por otra parte, 736 **(2.67%)** clasificados como GEG según las $CC_{(18.5\text{-}25)}$ resultarían AEG, según las CC, ($GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$**).** Figura 9.

Figura 9. Clasificación de los recién nacidos como grandes para la edad gestacional (GEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.



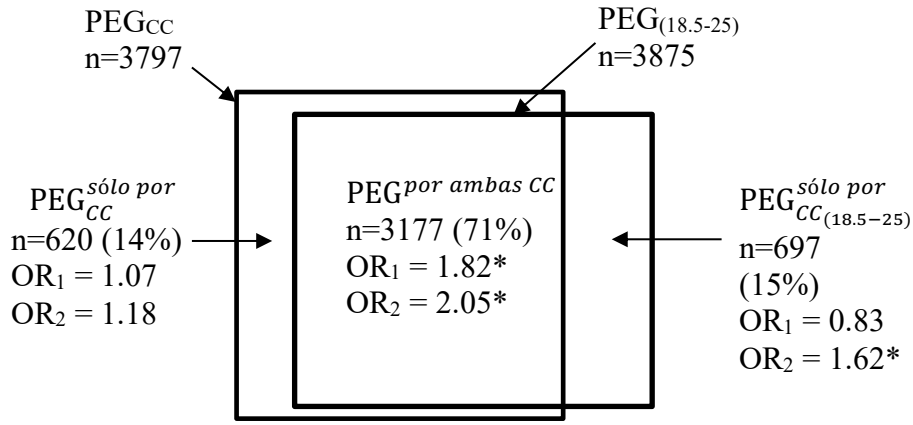
GEG_{CC}: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional según CC.
$GEG_{(18.5-25)}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional según $CC_{(18.5-25)}$
$GEG^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional según ambas curvas.
$GEG_{CC}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional sólo por CC
$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5-25)}$
OR_1: Odds ratios para los resultados perinatales adversos-1 (CST, distocia de hombros, test de Apgar < 5 al 1er y 5º, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal en los grupos $GEG_{CC}^{sólo\ por}$, $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ y $GEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$ para los resultados perinatales adversos-1 (CST, distocia de hombros, test de Apgar < 5 al 1er y 5º, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal).
OR_2: Odds ratio para resultados perinatales adversos-2 (test de Apgar < 5 al 1er y 5º minuto, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal) en los grupos $GEG_{CC}^{solo\ por}$, $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ y $GEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$
para **%**: porcentaje total de recién nacidos GEG según CC o $CC_{(18.5\text{-}25)}$
- ***p** < 0.001

- **Recién nacidos pequeños para la edad gestacional:**

  Según el modelo de CC, 3,797 (13.78%) recién nacidos resultaron PEG y según las nuevas $CC_{(18,5\text{-}25),}$ 3,875 (14.08%). Además, 620 **(2.25%)** neonatos clasificados como PEG según las CC, serían considerados AEG según el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25),}$ **(**$\mathrm{PEG}_{CC}^{sólo\ por}$**);** mientras que, 697 **(2.53%)** recién nacidos identificados como PEG de acuerdo con el nuevo modelo CC(18.5-25), serían considerados AEG según las CC convencionales, ($\mathrm{SGA}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$**).** Figura 10.

El coeficiente de concordancia de Kappa entre el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$ y el modelo convencional CC fue Kappa = 0.747 (p <0.001).

Figura 10. Clasificación de los recién nacidos como pequeños para la edad gestacional (PEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.



PEG_{CC}: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$PEG_{(18.5-25)}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según $CC_{(18.5-25)}$

$PEG^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según ambas curvas

$PEG_{CC}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$

- OR_1: Odds ratio para los resultados perinatales adversos-1 (cesárea, distocia de hombros, Apgar < 5 al 1er y 5º minuto, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal) en los grupos $PEG_{CC}^{solo\ por}$, $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{solo\ por}$ y $PEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$.
- OR_2: Odds ratios para los resultados perinatales adversos adversos-2 (Apgar < 5 al al 1er y 5º minuto, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal) en los grupos $PEG_{CC}^{solo\ por}$, $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{solo\ por}$ y $PEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$
- **%**: porcentaje total de recién nacidos PEG según CC o $CC_{(18.5\text{-}25)}$
- ***p** < 0.001

6.2.1 Resultados perinatales en el grupo de recién nacidos GEG según el modelo de CC *versus* GEG según el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$

La tasa de parto por CST y de CST por DPC fue significativamente más alta en el grupo de GEG según $CC_{(18.5\text{-}25)}$, que en el grupo de $GEG_{CC}^{sólopor}$ (18.3% *vs* 8.7% y 7.5% *vs* 1.9%, respectivamente; p <0.001).

En el grupo de $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$, la tasa de parto por CST y de CST por DPC fue mayor que en el grupo AEG según $CC_{(18.5\text{-}25)}$ (16,7% *vs* 10,3% y 7,7% *vs* 2,7%, respectivamente, p <0,001).

La frecuencia de las distocia de hombros fue significativamente mayor en el grupo de $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ que en los AEG de acuerdo con las $CC_{(18.5\text{-}25)}$, (1.4% *versus* 0.3; p < 0.001). No observamos diferencias significativas en los resultados perinatales entre el grupo recién nacidos $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ y el grupo de GEG según el nuevo modelo construido, $CC_{(18.5\text{-}25)}$. Tabla 16.

Los ORs de las CST [OR= 1.73 (IC 95%: 1.42-2.11)] y de las cesáreas por DPC, [OR= 3.08, (IC 95%: 2.38-4.10) fueron significativamente más altos en el grupo de $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ que en el grupo de $GEG_{CC}^{sólopor}$ [(OR= 0.81, IC 95% (0.61-1.07)] y [(OR=0.72, IC 95% (0.40-1.28)]. Estas diferencias aumentaron significativamente con la edad gestacional. Los OR de los resultados adversos combinados-1 fueron mayores en el grupo de $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$, [(21.6%; OR=1.61, 95% IC (1.34-193)] que en el grupo $GEG_{CC}^{sólopor}$ [13.5%; [OR=0.84 (IC 95%: 0.66-1.07), p<0.001. Estas diferencias aumentaron significativamente con la edad gestacional. Figura 9 y Tablas 16 y 17.

Tabla 15. Resultados perinatales de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5\text{-}25)}$

Resultados perinatales	**$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ (n=20982)**	**$GEG_{(18.5\text{-}25)}$ (n=2650)**	**$GEG_{CC}^{sólo\ por}$ (n=621)**	**$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ (n=736)**	***Valor-P***			
					P_1 $GEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$	**P_2 $GEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $GEG_{(18.5\text{-}25)}$**	**P_3 $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$**	**P_4 $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $GEG_{(18.5\text{-}25)}$**
Cesárea	2167 (10.3)	484 (18.3)	54 (8.7)	123 (16.7)	0.81	<0.001	<0.001	0.17
DPC	565 (2.7)	199 (7.5)	12 (1.9)	57 (7.7)	0.75	<0.001	<0.001	0.58
Distrés fetal	513 (2.4)	76 (2.9)	12 (1.9)	12 (1.6)	0.59	0.19	0.84	0.06
Distocia de hombros	73 (0.3)	74 (2.8)	10 (1.6)	10 (1.4)	<0.001	0.09	<0.001	0.04
pH_{AU}	7.21 ± 0.078	7.20± 0.078	7.21 ± 0.082	7.21 ± 0.074	0.67	0.36	0.84	0.44
Apgar < 5 al 1er min.	269 (1.3)	35 (1.3)	5 (0.8)	8 (1.1)	0.56	0.44	0.63	0.40
Apgar< 5 a los 5º min.	29 (0.1)	7 (0.3)	-	1 (0.1)	0.60	0.43	0.51	0.48
Neonatología+UCIN	1040 (5.0)	181 (6.8)	30 (4.8)	45 (6.1)	0.96	0.04	0.08	0.25
Cesárea	91 (0.4)	17 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.1)	0.15	0.35	0.89	0.17
Mortalidad perinatal	91 (0.4)	17 (0.6)	3 (0.5)	1 (0.1)	0.15	0.35	0.89	0.17
Resultados perinatales adversos combinados (Al menos un resultado)								
1: CST, distocia de hombros, Apgar< 5 al 1er y 5ºmin, UCIN o mortalidad perinatal.	3062 (14.6)	677 (25.5)	83 (13.4)	159 (21.6)	0.42	<0.001	<0.001	0.03
2: Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	1289 (6.1)	219 (8.3)	35 (5.6)	51 (6.9)	0.66	0.03	0.38	0.27

$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ and $GEG_{(18.5\text{-}25)}$: adecuado y grande para la edad gestacional de acuerdo a las $CC_{(18.5\text{-}25)}$; pH_{UA}= valor del pH en la arteria umbilical; UCIN= unidad neonatal de cuidados intensivos; DPC = desproporción pélvico-cefálica; DF = distrés fetal. vs = *versus;* CST= cesárea. Los resultados se muestran como números (%) y medias ± DE

$GEG_{CC}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por CC.

$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5-25)}$.

$AEG^{por\ ambas\ CC}$: adecuado para la edad gestacional según ambas curvas.

Tabla 16.-Comparación de los resultados perinatales obtenidos en los tres grupos de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) indicados, con respecto al grupo de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional ($\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$) según ambos modelos de curvas personalizadas (CC y $CC_{(18.5-25)}$), ajustados por la edad gestacional.

Resultados perinatales	**Grande para la edad gestacional**			$\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$ **(N = 19741)**
	$\mathbf{GEG}^{por\ ambas\ CC}$ **(N = 1914)**	$\mathbf{GEG}_{CC}^{sólo\ por}$ **(N = 622)**	$\mathbf{GEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ **(N = 736)**	
CST	18.9%; 2.00 (1.77; 2.26)***	8.7%; 0.81 (0.61; 1.07)	**16.7%; 1.73 (1.42; 2.11)*** **	10.4%
DPC†	7.4%; 3.21 (2.65; 3.90)***	1.9%; 0.72 (0.40; 1.28)	**7.7%; 3.08 (2.31; 4.10)*** **	2.8%
Distrés fetal †	3.3%; 1.44 (1.11; 1.88)**	1.9%; 0.80 (0.45; 1.43)	1.6%; 0.67 (0.37; 1.19)	2.4%
Distocia de hombros †	3.3%; 11.56 (8.12; 16.46)***	1.6%; 5.27 (2.69; 10.33)***	1.4%; 4.36 (2.23; 8.54)***	0.3%
pH_{AU} (media± s.d.; $IC_{95\%}$)	7.20 ± 0.08; (-0.009; -0.001)**	7.21 ± 0.08; (-0.007; 0.006)	7.21 ± 0.07; (-0.006; 0.006)	7.21 ± 0.08
Apgar < 5 al 1 min. ⍰	1.4%; 1.01 (0.67; 1.51)	1.0%; 0.67 (0.29; 1.52)	1.1%; 0.83 (0.41; 1.69)	1.3%
Apgar< 5 al 5 min. ⍰	0.3%; 1.92 (0.79; 4.67)	-	0.1%; 0.91 (0.12; 6.68)	0.1%
Ingreso UCIN ⍰	7.1%; 1.07 (0.87; 1.31)	5.0%; 0.67 (0.44; 1.03)	6.1%; 1.24 (0.90; 1.71)	5.0%
Mortalidad perinatal ⍰	0.8%; 1.12 (0.63; 1.99)*	0.5%; 1.12 (0.35; 3.55)	0.1%; 0.29 (0.04; 2.12)	0.4%
Resultados perinatales adversos combinados (Al menos un resultado perinatal)				
CST, dystocia de hombros, Apgar < 5 al min 1, Apgar < 5 a 5º min, ingreso en UCIN o mortalidad	27.1%; 2.01 (1.80; 2.24)***	13.5%; 0.84 (0.66; 1.07)	**21.6%; 1.61 (1.34; 1.93)*** **	14.6%
- Apgar < 5 al min 1, Apgar < 5 al 5º min, ingreso en UCIN o mortalidad	8.8%; 1.11 (0.92; 1.33)	5.8%; 0.67 (0.46; 0.99)*	6.9%; 1.12 (0.83; 1.52)	6.2%

Los datos se dan en porcentaje; odds ratio (95% intervalo de confianza para la odds ratio) excepto para pH_{AU}.
* Valor de p < 0.5; ** valor de p <0.01; *** valor de p < 0.001
† y ⍰: los porcentajes de estos resultados perinatales aumentan y disminuyen significativamente, respectivamente, con el aumento de la edad gestacional.
En negrita, los resultados perinatales que mejor discriminan a los individuos que se clasifican como grandes o pequeños para la edad gestacional por solo una de las curvas.
$\mathrm{GEG}^{por\ ambas\ CC}$: grande para la edad gestacional según ambas curvas.
$\mathrm{GEG}_{CC}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por CC.
$\mathrm{GEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por $\mathrm{CC}_{(18.5-25)}$.
$\mathrm{AEG}^{por\ ambas\ CC}$: adecuado para la edad gestacional según ambas curvas.

6.2.2 Resultados perinatales en el grupo de recién nacidos PEG según el modelo de CC *versus* PEG según el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$

Las tasas de parto por CST, CST por SPBF e ingreso en UCIN resultaron significativamente más altas en el grupo de PEG por $CC_{(18.5\text{-}25)}$ que en el grupo $\mathrm{PEG}_{CC}^{sólopor}$, (p <0.001). Además, la mortalidad perinatal fue mayor en grupo de PEG por $CC_{(18.5\text{-}25)}$ (1.8% vs 0.5%, p = 0.005). No observamos diferencias estadísticamente significativas en los resultados perinatales al comparar el grupo de neonatos $PEG_{CC}^{sólopor}$ con el de recién nacidos AEG según el nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$. Tabla 18.

Las tasas de recién nacidos con un valor del test de Apgar bajo a los cinco minutos, de ingresos en UCIN y la mortalidad perinatal, resultaron significativamente mayores en el grupo de $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ que en el grupo de niños AEG según el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$; (3.5% vs. 1.3%; y 3.4% vs. 1,4%, respectivamente, p <0,001). Además, la mortalidad perinatal registrada también fue mayor en el grupo de $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ (1.3% vs. 8.4%, p = 0.005). Tabla 18.

Los ORs obtenidos al valorar el Apgar < 5 al minuto y cinco minutos, los ingresos en UCIN y la mortalidad perinatal, fueron significativamente mayores en el grupo de recién nacidos $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ que en el grupo de niños $\mathrm{PEG}_{CC}^{sólopor}$. También el OR de resultados perinatales adversos combinados-2 resultó singnificativamente mayor en el grupo de $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólopor}$ que el grupo de neonatos $PEG_{CC}^{sólopor}$; [OR=9.6%; OR=1.62 (IC 95%: 1.25-2.10)] y [6.3%; OR=1.18, (IC 95%: 0.85-1.66)] respectivamente, p<0.0001. Estas diferencias disminuyeron significativamente al aumentar la edad gestacional. Figura 10 y Tabla 19.

Tabla 17. Resultados perinatales para Pequeño para la edad gestacional (PEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

Resultados perinatales	**$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ (n=20982)**	**$PEG_{(18.5\text{-}25)}$ (n=3875)**	**$PEG_{CC}^{sólo\ por}$ (n=620)**	**$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ (n=697)**	***P-value***			
					P_1 $PEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$	**P_2 $PEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $PEG_{(18.5\text{-}25)}$**	**P_3 $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$**	**P_4 $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $PEG_{(18.5\text{-}25)}$**
Cesárea	2167 (10.3)	652 (16.8)	63 (10.2)	61 (8.8)	0.55	<0.001	0.90	**<0.001**
DPC	565 (2.7)	37 (1.0)	9 (1.5)	4 (0.6)	0.97	0.84	0.99	0.23
Distrés fetal	513 (2.4)	251 (6.5)	20 (3.2)	19 (2.7)	0.11	0.001	0.36	**<0.001**
Distocia de hombro	73 (0.3)	2 (0.1)	-	-	0.88	0.26	0.91	0.28
pH_{AU} (media ± DE)	7.21 ± 0.078	7.20 ± 0.084	7.20 ± 0.075	7.20 ± 0.081	0.26	0.75	0.99	0.64
Apgar < 5 al min.	269 (1.3)	110 (2.8)	12 (1.9)	24 (3.5)	0.11	0.11	<0.001	0.77
Apgar< 5 a los 5 min.	29 (0.1)	13 (0.3)	-	2 (0.3)	0.57	0.14	0.26	0.59
Ingreso en UCIN	1040 (5.0)	431 (11.1)	27 (4.4)	51 (7.3)	0.86	<0.001	0.003	<0.001
Mortalidad perinatal	91 (0.4)	72 (1.9)	3 (0.5)	9 (1.3)	0.49	0.005	0.005	0.19
Resultados perinatales adversos combinados (Al menos un resultado)								
1:CST, distocia de hombros, Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	3062 (14.6)	934 (24.1)	92 (14.8)	99 (14.2)	0.87	<0.001	0.77	<0.001
2: Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	1289 (6.1)	543 (14.0)	39 (6.3)	67 (9.6)	0.89	<0.001	<0.001	<0.001

$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ y $PEG_{(18.5\text{-}25)}$ = adecuado y y pequeño a la edad gestacional según las $CC_{(18.5\text{-}25)}$; pH_{UA}= valor del pH en la arteria umbilical; UCIN= unidad de cuidados intensivos; DPC = desproporción pélvico cefálica. vs = *versus*.
Los resultados se muestran en numeros (%) y media ± DE; CST= cesárea

$PEG^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según ambas curvas

$PEG_{CC}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$

Tabla 18. Comparación de los resultados perinatales obtenidos en los tres grupos de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) indicados, con respecto al grupo de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional ($\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$) según ambos modelos de curvas personalizadas (CC y $CC_{(18.5\text{-}25)}$) ajustados por la edad gestacional.

Resultados perinatales	**Pequeño para la edad gestacional**			**$\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$ (N = 19741)**
	$\mathbf{PEG}^{por\ ambas\ CC}$ (N = 3177)	**$\mathbf{PEG}_{CC}^{sólo\ por}$ (N = 620)**	**$\mathbf{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ (N = 697)**	
CST	18.6%; 1.85 (1.67; 2.05)***	10.2%; 0.98 (0.75; 1.28)	8.8%; 0.80 (0.61; 1.04)	10.4%
DPC†	1.0%; 0.41 (0.29; 0.59)***	1.5%; 0.48 (0.24; 0.93)*	**0.6%; 0.22 (0.08; 0.60)*** **	2.8%
Distrés fetal †	7.3%; 3.06 (2.59; 3.60)***	3.2%; 1.30 (0.83; 2.05)	2.7%; 1.16 (0.73; 1.84)	2.4%
Distocia de hombros †	0.1%; 0.22 (0.05; 0.88)*	-	-	0.3%
pH_{AU} (media± s.d.; $IC_{95\%}$)	7.20 ± 0.08; (-0.010; -0.004)***	7.20 ± 0.07; (-0.010; 0.003)	7.20 ± 0.08; (-0.005; 0.013)	7.21 ± 0.08
Apgar < 5 al 1 min. ⍰	2.7%; 1.82 (1.41; 2.34)***	2.0%; 1.61 (0.90; 2.90)	**3.5%; 2.31 (1.49; 3.58)*** **	1.3%
Apgar< 5 al 5 min. ⍰	0.4%; 1.78 (0.87; 3.64)	-	0.3%; 1.45 (0.33; 6.29)	0.1%
Ingreso UCIN ⍰	11.9%; 1.89 (1.65; 2.18)***	4.4%; 0.87 (0.59; 1.28)	**7.3%; 1.51 (1.12; 2.02)** **	5.0%
Mortalidad perinatal ⍰	2.0%; 2.71 (1.90; 3.86)***	0.5%; 1.47 (0.46; 4.70)	**1.3%; 3.02 (1.51; 6.04)*** **	0.4%
Resultados perinatales adversos combinados (Al menos un resultado perinatal)				
1:CST, distocia de hombros, Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	26.3%; 1.82 (1.66; 2.00)***	14.8%; 1.07 (0.86; 1.35)	14.2%; 0.83 (0.66; 1.04)	14.6%
2: Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	15.0%; 2.05 (1.80; 2.32)***	6.3%; 1.18 (0.85; 1.66)	**9.6%; 1.62 (1.25; 2.10)*** **	6.2%

Los datos se dan en porcentaje; odds ratio (95% intervalo de confianza para la odds ratio) excepto para pH_{AU}.* Valor de p < 0.5; ** valor de p <0.01; *** valor de p < 0.001

† y ⍰: los porcentajes de estos resultados perinatales aumentan y disminuyen significativamente, respectivamente, con el aumento de la edad gestacional.

En negrita, los resultados perinatales que mejor discriminan a los individuos que se clasifican como grandes o pequeños para la edad gestacional por solo una de las curvas.

$\mathrm{PEG}^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según ambas curvas

$\mathrm{PEG}_{CC}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$

6.3 VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO DE CURVAS CUSTOMIZADAS, $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

6.3.1 Clasificación de los recién nacidos, incluidos en la muestra externa, según su peso de acuerdo al modelo de CC convencional y con el nuevo modelo diseñado

Los 14,740 recién nacidos en el Hospital Vall d´Hebrón incluidos en la muestra, tras aplicar los criterios de exclusión, se clasificaron según su peso como AEG, PEG o GEG, de acuerdo a los modelos de CC convencionales y de acuerdo con las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$ construidas.

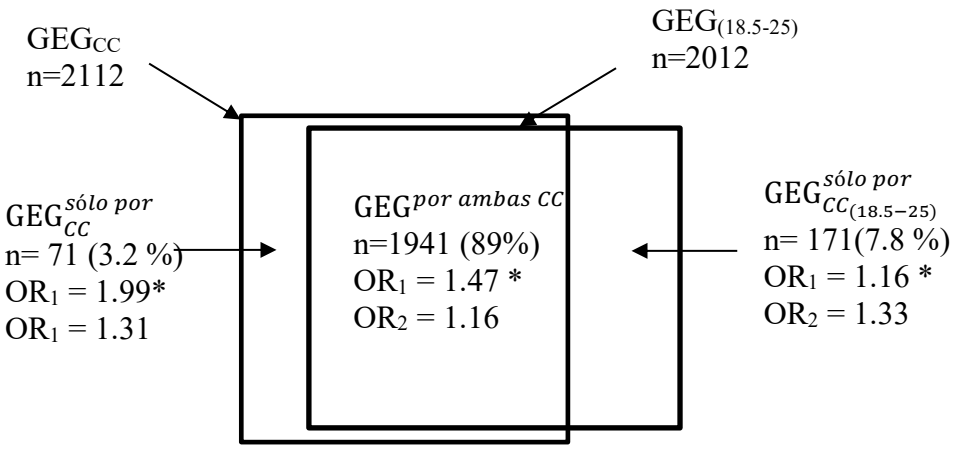
- **Recién nacidos grandes para la edad gestacional**

La tasa de recién nacidos GEG fue, según las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$ **13.6%** y **14.3%,** según el modelo de CC convencional; (p = 0,096).

La tasa de recién nacidos clasificados como AEG, según el nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$, y como GEG según las CC, ($\boldsymbol{GEG_{CC}^{sólo\ por}}$) fue **1,6%**; y la tasa de recién nacidos clasificados como AEG, de acuerdo con las CC, y como GEG según el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$, ($\mathrm{GEG}_{\mathrm{CC}_{(18.5\text{-}25)}}^{\text{sólo por}}$), fue **3.5%** . Figura 11.

Figura 11. Clasificación de los recién nacidos como grandes para la edad gestacional (GEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.

GEG_{CC}: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional según CC.



$GEG_{(18.5-25)}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional según $CC_{(18.5-25)}$

$GEG^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional según ambas curvas.

$GEG^{sólo\ por}_{CC}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional sólo por CC

$GEG^{sólo\ por}_{CC_{(18.5-25)}}$: recién nacidos clasificados como grande para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5-25)}$

OR_1: Odds ratios para los resultados perinatales adversos-1 (CST, distocia de hombros, test de Apgar < 5 al 1er y 5º, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal) en los grupos $GEG^{sólo\ por}_{CC}$, $GEG^{sólo\ por}_{CC_{(18.5-25)}}$ y $GEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$

OR_2: Odds ratios para resultados perinatales adversos-2 (test de Apgar < 5 al 1er y 5º minuto, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal) en los grupos $GEG^{solo\ por}_{CC}$, $GEG^{sólo\ por}_{CC_{(18.5-25)}}$ y $GEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$

- **%**: porcentaje total de recién nacidos GEG según CC o $CC_{(18.5\text{-}25)}$
- ***p** < 0.001

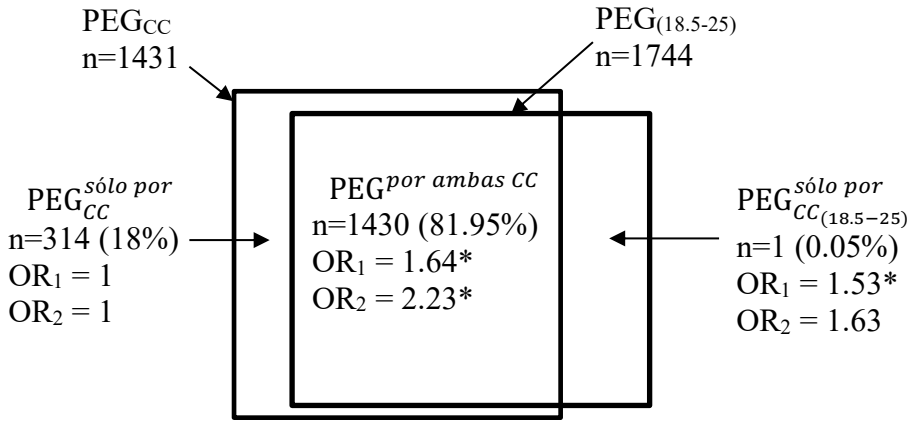
- **Recién nacidos pequeños para la edad gestacional**

La tasa de recién nacidos PEG fue **11.8%**, según las nuevas $CC_{(18.5-25),}$; y según el modelo convencional CC **9.7%** (p <0,001).

La tasa de recién nacidos clasificados como AEG según el modelo de CC, pero PEG según las nuevas $CC_{(18.5-25)}$, ($\boldsymbol{PEG}^{\boldsymbol{sólo\ por}}_{\boldsymbol{CC_{(18.5-25)}}}$) fue del **18%**, y la tasa de recién nacidos clasificados como PEG según el modelo de CC, pero AEG según le modelo convencional $CC_{(18.5-25),}$($\mathrm{PEG}^{\mathrm{sólo\ por}}_{\mathrm{CC}}$)fue menor del **0.01%,** ya que sólo se registró un caso. Figura 12.

La concordancia Kappa entre el modelo de CC convencional y el nuevo modelo $CC_{(18.5-25),}$ fue "casi perfecta", Kappa = 0.906; p <0.001.

Figura 12. Clasificación de los recién nacidos como pequeños para la edad gestacional (PEG) según las curvas personalizadas convencionales (CC) o las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$.



PEG_{CC}: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$PEG_{(18.5-25)}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según $CC_{(18.5-25)}$

$PEG^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según ambas curvas

$PEG_{CC}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$

- OR_1: Odds ratio de $PEG_{CC}^{solo\ por}$, $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{solo\ por}$ y $PEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$ para los resultados perinatales adversos-1 (cesárea, distocia de hombros, Apgar < 5 al 1er y 5º minuto, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal).
- OR_2: Odds ratio de $PEG_{CC}^{solo\ por}$, $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{solo\ por}$ y $PEG^{por\ ambas\ CC}$ versus $AEG^{por\ ambas\ CC}$ para los resultados perinatales adversos-2 (Apgar < 5 al al 1er y 5º minuto, ingreso en UCIN o mortalidad perinatal).
- **%**: porcentaje total de recién nacidos PEG según CC o $CC_{(18.5\text{-}25)}$
- ***p** < 0.001

6.3.2. Resultados perinatales en el grupo de recién nacidos GEG (muestra externa) según el modelo de CC *versus* GEG según el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$

La tasa de prematuridad y la edad gestacional fue mayor en el grupo de recién nacidos $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ que en el grupo de $AEG_{(18,5\text{-}25)}$: OR=3.34 (IC 95% (1.85 - 6.01), p≤0.001 y OR=1.029 (IC 95% (1.018 - 1.041), p=0.003), respectivamente.

La tasa de prematuridad y la edad gestacional fue mayor en el grupo de recién nacidos $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ que en el grupo $GEG_{(18.5\text{-}25)}$: OR 2.24 (95% CI (1.22 - 4.09), p<0.039) y OR=1.019 (95% CI (1.008 - 1.031), p=0.024), respectivamente.

Los resultados perinatales fueron peores en el grupo de recién nacidos $\mathrm{GEG}_{\mathrm{CC}}^{\mathrm{sólo\ por}}$ que en el grupo de los clasificados como AEG y GEG según el nuevo modelo de $CC_{[18.5\text{-}25)}$. Figura 11 y Tabla 20 y 21

Tabla 19. Resultados perinatales de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5\text{-}25)}$

Resultados perinatales	**$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ (n=10984)**	**$GEG_{(18.5\text{-}25)}$ (n=2012)**	**$GEG_{CC}^{sólo\ por}$ (n=171;1,6%)**	**$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ (n=71; 3,5%)**	***P-values***			
					P_1 **$GEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$**	***P_2*** **$GEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $GEG_{(18.5\text{-}25)}$**	***P_3*** **$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$**	***P_4*** **$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $GEG_{(18.5\text{-}25)}$**
Cesárea*	2358 (21.5)	582 (28.9)	68 (39.8)	17 (23.9)	<0.001	0.004	0.663	0.424
Edad gestacional (días)*	275.5 ± 12.6 278 (270; 283)	273.4 ± 14.6 276 (268; 282)	265.9 ± 25.4 274 (263; 280)	267.4 ± 21.9 273 (261; 281)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	0.003 0.001	0.024 0.039
Prematuridad**	753 (6.9)	199 (9.9)	31 (18.1)	14 (19.7)	<0.001	0.002	<0.001	0.014
< 28	18 (0.2)	9 (0.4)	8 (4.7)	1 (1.4)				
(28-34)	148 (1.3)	33 (1.6)	8 (4.7)	4 (5.6)				
(34-37)	587 (5.3)	157 (7.8)	15 (8.8)	9 (12.7)				
pH_{AU} (media ± DE)	7.25 ± 0.093	7.25± 0.088	7.21 ± 0.138	7.24 ± 0.071	0.069	0.072	0.695	0.678
Apgar < 7al 1er min.**	313 (3.5)	77 (4.7)	13 (9.4)	3 (5.3)	0.001	0.025	0.453	0.750
Apgar< 7 al 5º min.**	56 (0.6)	8 (0.5)	6 (4.3)	1 (1.8)	<0.001	<0.001	0.298	0.262
Ingreso en UCIN**	21 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.6)	-	0.288	0.279	0.873	0.901
Mortalidad perinatal	32 (0.3)	5 (0.2)	3 (1.8)	-	0.016	0.020	0.813	0.841

$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ and $GEG_{(18.5\text{-}25)}$: adecuado y grande para la edad gestacional de acuerdo a las $CC_{(18.5\text{-}25)}$; pH_{UA}= valor del pH en la arteria umbilical; UCIN= unidad neonatal de cuidados intensivos; DPC = desproporción pélvico-cefálica; DF = distrés fetal. vs = *versus;* CST= cesárea. Los resultados se muestran como números (%) y medias ± DE

$GEG_{CC}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por CC.

$GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5-25)}$.

$AEG^{por\ ambas\ CC}$: adecuado para la edad gestacional según ambas curvas.

$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$

Tabla 20. Comparación de los resultados perinatales obtenidos en los tres grupos de recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG) indicados, con respecto al grupo de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional ($\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$) según ambos modelos de curvas personalizadas (CC y $CC_{(18.5-25)}$), ajustados por la edad gestacional.

Resultados perinatales	**Grande para la edad gestacional**			$\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$ **(N = 10812)**
	$\mathbf{GEG}^{por\ ambas\ CC}$ **(N = 1941)**	$\mathbf{GEG}_{CC}^{sólo\ por}$ **(N = 171)**	$\mathbf{GEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ **(N = 71)**	
Cesárea*	29.1%; 1.48 (1.33; 1.65)***	**39.8%; 2.05 (1.49; 2.83)*****	23.9%; 0.96 (0.55; 1.68)	21.2%
Prematuridad total**	9.5%; 1.48 (1.25; 1.75)***	18.1%; 3.10 (2.08; 4.61)***	19.7%; 3.44 (1.91; 6.20)***	6.7%
< 28	0.4%; 4.97 (1.91; 12.89)**	4.7%; 58.91 (22.45; 154.61)***	1.4%; 17.15 (2.14; 137.16)**	0.1%
(28-34)	1.5%; 1.16 (0.77; 1.73)	4.7%; 3.74 (1.80; 7.76)***	5.6%; 4.55 (1.64; 12.65)**	1.3%
(34-37)	7.6%; 1.48 (1.22; 178)***	8.7%; 1.72 (1.01; 2.94)*	12.7%; 2.60 (1.28; 5.26)**	5.3%
pH_{AU} (media ± DE)	7.25 ± 0.09; (-0.008; 0.008)	7.21 ± 0.14; (-0.077; 0.002)	7.24 ± 0.07; (-0.057; 0.037)	7.25 ± 0.09
Apgar < 7al 1er min.**	3.8%; 1.26 (0.97; 1.64)	7.6%; 1.52 (0.79; 2.92)	4.2%; 1.55 (0.48; 4.94)	2.8%
Apgar< 7 al 5º min.**	0.4%; 0.61 (0.27; 1.37)	3.5%; 2.55 (0.87; 7.32)	1.4%; 1.23 (0.15; 10.08)	0.5%
Ingreso en UCIN**	2.0%; 0.49 (0.23; 1.01)	9.4%; 6.74 (3.94; 11.54)***	7.0%; 4.95 (1.97; 12.45)**	1.5%
Mortalidad perinatal	0.3%; 0.78 (0.30; 2.05)	1.8%; 1.37 (0.31; 6.03)	-	0.3%
Resultados perinatales adversos combinados (Al menos un resultado perinatal)				
1:CST, distocia de hombros, Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	30.9%; 1.47 (1.32; 1.64)***	**41.5%; 1.99 (1.45; 2.74)*****	25.4%; 1.16 (0.68; 1.98)	22.7%
2: Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	4.1%; 1.16 (0.90; 1.49)	8.2%; 1.31 (0.69; 2.51)	4.2%; 1.33 (0.42; 4.25)	3.2%

Los datos se dan en porcentaje; odds ratio (95% intervalo de confianza para la odds ratio) excepto para pH_{AU}.
* Valor de p < 0.5; ** valor de p <0.01; *** valor de p < 0.001
† y ⍰: los porcentajes de estos resultados perinatales aumentan y disminuyen significativamente, respectivamente, con el aumento de la edad gestacional.
En negrita, los resultados perinatales que mejor discriminan a los individuos que se clasifican como grandes o pequeños para la edad gestacional por solo una de las curvas.
$\mathrm{GEG}^{por\ ambas\ CC}$: grande para la edad gestacional según ambas curvas.
$\mathrm{GEG}_{CC}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por CC.
$\mathrm{GEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: grande para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5-25)}$.
$\mathrm{AEG}^{por\ ambas\ CC}$: adecuado para la edad gestacional según ambas curvas.

6.3.3 Resultados perinatales en el grupo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) (muestra externa) según el modelo de CC *versus* PEG según el nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$

La tasa de resultados perinatales adversos fue significativamente mayor en el grupo de recién nacidos $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ que el grupo $AEG_{(18,5\text{-}25).}$

En el grupo de recién nacidos $\mathrm{PEG}_{\mathrm{CC}_{(18.5-25)}}^{\mathrm{sólo\ por}}$, con respecto al de $AEG_{(18.5\text{-}25),}$ se observó una mayor tasa de CST: [OR = 1.71 (IC del 95%, 1.34-2.18), p <0.001)]; prematuridad: [OR = 2.76 (IC del 95%, 2.03-3.74), p <0.001)]; e ingreso en UCIN: [OR = 5.03 (IC 95%, 1.49 – 16.97), p <0.028)]. Además, la edad gestacional al momento del parto y los valores del test de Apgar al 1er y 5º minuto, fueron significativamente más bajos en los $\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ que en los clasificados como AEG según $CC_{(18,5\text{-}25)}$: OR = 0.976 (IC del 95%, (0.970 – 0.982), p <0.001); OR = 2.57 (IC del 95% (1.64 – 4.02), p <0.001) y OR = 3.80 (IC del 95% (1.63 – 8.89)), p <0.006), respectivamente.

No observamos diferencias significativas en los resultados perinatales registrados en el grupo de recién nacidos $\mathrm{PEG}_{\mathrm{CC}}^{sólo\ por}$ al compararlo con el grupo AEG según el nuevo modelo de $CC_{(18,5\text{-}25)}$. Un único recién nacido clasificado como como PEG según el modelo de CC fue clasificado como AEG según las nuevas $CC_{(18,5\text{-}25).}$ Figura 12 y Tabla 22 y 23.

Resultados

Tabla 21. Resultados perinatales para pequeño para la edad gestacional (PEG) de acuerdo al uso de curvas personalizadas originales (CC) y nuevas curvas personalizadas $CC_{(18.5\text{-}22)}$

.Resultados perinatales	$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ (n=10984)	$PEG_{[18.5\text{-}25)}$ (n=1744)	$PEG_{CC}^{sólo\ po}$ (n=1)	$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ (n=314; 18%)	*P-value*			
					P_1 $PEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$	P_2 $PEG_{CC}^{sólo\ por}$ vs $PEG_{(18.5\text{-}25)}$	P_3 $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $AEG_{(18.5\text{-}25)}$	P_4 $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ vs $PEG_{(18.5\text{-}25)}$
Cesárea*	2358 (21.5)	587 (33.7)	1 (100)	100 (31.8)	0.215	0.337	<0.001	0.559
Edad gestacional (días)*	275.5 ± 12.6 278 (270; 283)	267.3 ± 20.4 272 (260; 281)	173 ± -	269.4 ± 20.8 275 (264; 282)	-	- 0.084	<0.001 <0.001	0.091 0.004
Prematuridad**	753 (6.9)	319 (18.3)	1	53 (16.9)	-	-	<0.001	0.578
< 28	18 (0.2)	28 (1.6)	1	8 (2.5)				
(28-34)	148 (1.3)	105 (6.0)	-	16 (5.1)				
(34-37)	587 (5.3)	186 (10.7)	-	29 (9.2)				
pH_{AU} (media ± DE)	7.25 ± 0.093	7.23± 0.101	-	7.23 ± 0.089	-	-	0.150	0.902
Apgar < 7al 1er min.**	313 (3.5)	151 (10.7)	-	22 (9.0)	-	-	<0.001	0.497
Apgar< 7 al 5º min.**	56 (0.6)	36 (2.5)	-	6 (2.4)	-	-	0.006	0.924
Ingreso en UCIN**	21 (0.2)	11 (0.6)	-	3 (1.0)	0.998	0.994	0.028	0.460
Mortalidad perinatal	32 (0.3)	28 (1.6)	-	2 (0.6)	0.997	0.984	0.244	0.302

$AEG_{(18.5\text{-}25)}$ y $PEG_{(18.5\text{-}25)}$ = adecuado y y pequeño a la edad gestacional según las $CC_{(18.5\text{-}25)}$; pH_{UA}= valor del pH value en la arteria umbilical; UCIN= unidad de cuidados intensivos; DPC = desproporción pélvico cefálica. vs = *versus*. Los resultados se muestran en numeros (%) y media ± DE; CST= cesárea

$PEG^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según ambas curvas

$PEG_{CC}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$

Tabla 22. Comparación de los resultados perinatales obtenidos en los tres grupos de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) indicados, con respecto al grupo de recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional ($\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$) según ambos modelos de curvas personalizadas (CC y $CC_{(18.5\text{-}25)}$) ajustados por la edad gestacional.

Resultados perinatales	**Pequeño para la edad gestacional**			$\mathbf{AEG}^{por\ ambas\ CC}$ **(N = 10812)**
	$\mathbf{PEG}^{por\ ambas\ CC}$ **(N = 14030)**	$\mathbf{PEG}_{CC}^{sólo\ por}$ **(N = 1)**	$\mathbf{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ **(N = 314)**	
Cesárea*	29.1%; 1.48 (1.33; 1.65)***	**39.8%; 2.05 (1.49; 2.83)*****	23.9%; 0.96 (0.55; 1.68)	21.2%
Prematuridad total**	18.6%; 3.20 (2.74; 3.73)***	100%; -	**16.9%; 2.84 (2.09; 3.85)*****	6.7%
< 28	1.4%; 17.03 (7.74;37.46)***	100%; -	**2.6%; 31.38 (12.03; 81.89)*****	0.1%
(28-34)	6.2%; 5.06 (3.85; 6.64)***	-	**5.1%; 4.09 (2.41; 6.95)*****	1.3%
(34-37)	11.0%; 2.21 (1.83; 2.66)***	-	**9.2%; 1.82 (1.23; 2.69)****	5.3%
pH_{AU} (media ± DE)	7.23 ± 0.10; (-0.022; -0.004)**	-	7.23 ± 0.09; (-0.034; 0.034)	7.25 ± 0.09
Apgar < 7al 1er min.**	9.0%; 2.26 (1.79; 2.86)***	-	**7.0%; 1.81 (1.12; 2.93)***	2.8%
Apgar< 7 al 5º min.**	2.1%; 2.43 (1.46; 4.04)**	-	1.9%; 2.04 (0.79; 5.24)	0.5%
Ingreso en UCIN**	8.1%; 5.77 (4.52;7.37)***	100%; -	**7.6%; 5.41 (3.47; 8.43)*****	1.5%
Mortalidad perinatal	1.8%; 2.95 (1.61; 5.40)***	-	0.6%; 2.38 (0.57; 10.03)	0.3%
Resultados perinatales adversos combinados (Al menos un resultado perinatal)				
1:CST, distocia de hombros, Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	37.6%; 1.64 (1.45; 1.85)***	100%; -	**34.1%; 1.53 (1.20; 1.96)****	22.7%
2: Apgar < 5 al 1er y 5º min, UCIN o mortalidad perinatal	10.4%; 2.23 (1.79; 2.77)***	-	**7.6%; 1.63 (1.02; 2.60)***	3.2%

Los datos se dan en porcentaje; odds ratio (95% intervalo de confianza para la odds ratio) excepto para pH_{AU}.* Valor de p < 0.5; ** valor de p <0.01; *** valor de p < 0.001

† y ⍰: los porcentajes de estos resultados perinatales aumentan y disminuyen significativamente, respectivamente, con el aumento de la edad gestacional.

En negrita, los resultados perinatales que mejor discriminan a los individuos que se clasifican como grandes o pequeños para la edad gestacional por solo una de las curvas.

$\mathrm{PEG}^{por\ ambas\ CC}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según ambas curvas

$\mathrm{PEG}_{CC}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional según CC

$\mathrm{PEG}_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$: recién nacidos clasificados como pequeño para la edad gestacional sólo por $CC_{(18.5\text{-}25)}$

7. DISCUSIÓN

Es una prioridad en la medicina perinatal identificar fetos y recién nacidos con crecimiento intrauterino anómalo para prevenir, no sólo la morbimortalidad perinatal asociada, sino también el riesgo de obesidad, hipertensión, así como patología cardiovascular y neuro-conductual durante la infancia y la vida adulta, que esta grave complicación puede conllevar[24-29,36-40]. A medida que estas asociaciones se han vuelto cada vez más claras, el enfoque se ha desplazado hacia la prevención, para lo cual es necesario disponer de herramientas y estándares adecuados.

Surge por tanto la discusión de qué significa alcanzar un potencial de crecimiento óptimo, que no es lo mismo que tener un tamaño adecuado. Las definiciones y la metodología varían en todo el mundo, existiendo una discusión continua sobre cuál es la mejor herramienta de diagnóstico de trastornos del crecimiento fetal para una población determinada. Sólo unos pocos países y sociedades científicas cuentan con recomendaciones específicas sobre como realizar la estimación del peso fetal y el modelo de curvas que conviene utilizar en una población determinada. En España, Arenas y cols[186] realizaron una encuesta consensuada entre SESEGO y SEMEPE en 2015. Analizaron un total de 171 formularios que incluían la opinión de 110 hospitales y representaban a todas las Comunidades y 41 provincias de España. Los resultados mostraron que existía un consenso, en el 85.7% de los casos, para el cálculo del PFE utilizando la fórmula de Hadlock. Una vez estimado el peso fetal, el percentil varió según las tablas de peso utilizadas como referencia. El 9.2% utilizaba tablas de elaboración propia, el 28.6% utilizaba las tablas *del Grupo de Trabajo de Segovia* y el 62.2% utilizaba otras (siendo el 64.4% de estas las del Hospital Clinic de Barcelona).

El modelo de curvas personalizadas (CC) creado por Gardosi[106], ajustado según la altura, peso, paridad y origen étnico materno, define un estándar optimizado que representa el potencial de crecimiento individual de cada feto. Gardosi y cols[187,188] demostraron que el uso de CC mejoraba la identificación de los fetos PEG con resultados perinatales adversos. La utilidad de este modelo para

identificar a los fetos GEG con alto riesgo de complicaciones es más cuestionable[189,190]. El uso de las CC se ha expandido en todo el mundo: Suecia[100], Australia[101], Nueva Zelanda[102], Francia[103], España[19], Estados Unidos[104] e Irlanda[105] han creado sus propios modelos de CC; estando en proceso la elaboración de CC en otros países[108].

Los trastornos del IMC materno, principalmente la obesidad, son patologías frecuentes en nuestra población general, y consecutivamente en la población gestante. Existe amplia evidencia de que ambos extremos de IMC patológico producirán importante morbimortalidad perinatal. Sin embargo, los modelos de curvas personalizadas se han construido sin considerar la obesidad o la delgadez materna como una enfermedad, y por tanto como causa de exclusión de la muestra a analizar.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se ha construido un nuevo modelo de curvas de peso fetal y neonatal personalizadas con la hipótesis de que podrían resultar más útiles para la identificación de los fetos PEG y GEG con riesgo de resultados perinatales adversos.

Una vez construido el nuevo modelo de $CC_{(18\text{-}25)}$, tras clasificar a los recién nacidos de la muestra total incluida en nuestro estudio por pesos y comparar las tasas obtenidas con las resultantes al clasificarlos según las CC convenciones, encontramos que los porcentajes de recién nacidos GEG fueron similares, 9,6% y 9.2%, respectivamente. El 2.26% de los lactantes GEG según CC fueron $GEG_{CC}^{sólo\ por}$ y el 2.67% AEG según CC fueron GEG según $CC_{(18.5\text{-}25)}$, $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$. Y lo que es más importante, los resultados perinatales fueron peores en los lactantes GEG según $CC_{(18.5\text{-}25)}$ que en $GEG_{CC}^{sólo\ por}$.En el grupo de $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ las tasas de resultados perinatales adversos resultaron más altas que en el grupo de AEG por $CC_{(18.5\text{-}25)}$. No observamos diferencias en los resultados

perinatales al comparar $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ y GEG por $CC_{(18.5\text{-}25)}$.El riesgo de cesárea, cesárea por DPC y resultados perinatales adversos 1 fue mayor en $GEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$que en $GEG_{CC}^{sólo\ por}$.

El uso de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ permitió una mejor identificación de GEG con riesgo de resultados perinatales adversos que la CC convencional. Estos beneficios aumentaron con la edad gestacional. Sin embargo, estos resultados no se ratificaron al realizar la validación externa del nuevo modelo.

En la muestra externa estudiada, la utilidad de las nuevas $CC_{(18.5\text{-}25)}$ para identificar a los fetos GEG con riesgo de resultados adversos no sólo no resultó superior a la del modelo de CC convencionales, sino que incluso fue menor. Aunque es frecuente encontrar en la bibliografía trabajos que revelan que el uso de curvas de peso fetal o neonatal personalizadas permite aumentar la tasa de detección de recién nacidos PEG con mayor riesgo de resultados perinatales adversos[103,191,192], son pocos los autores que han encontrado que la utilización de las CC, para clasificar a los fetos y recién nacidos GEG, permita mejorar la relación de esta alteración con riesgo de morbimortalidad perinatal. En el metaanálisis de estudios observacionales publicado por de Chiossi y cols[193] concluían que frente al modelo no personalizado, el uso de curvas personalizadas aumentaba la tasa de diagnóstico de recién nacidos PEG con mayor riesgo de morbimortalidad pero no de GEG. Sin embargo, otros autores sí han encontrado beneficio en el diagnóstico de GEG mediante el uso de CC. Bukowski y cols[194] publicaron un estudio de casos y controles basado en una muestra en la que se incluyeron todas las gestaciones en las produjo muerte fetal y otra muestra representativa, de gestaciones que finalizaron de recién nacidos vivos, en 59 hospitales de cinco áreas geográficas de EE.UU. Los autores demostraron que los fetos clasificados como GEG según el modelo personalizado tenían un aumento significativo del riesgo de mortalidad (OR 2.3; IC (1,7 a 3,1)). Larkin y cols.[195]comunicaron que las CC son más efectivas

que las no CC para identificar embarazos con recién nacidos GEG en los que aumentaba el riesgo de laceraciones perineales de cuarto grado y distocia de hombros. González González y cols.[196] han comprobado que los modelos de CC resultan más eficaces para identificar a los fetos GEG con riesgo de resultado perinatal adverso cuando se utilizan en poblaciones con elevada frecuencia de recién nacidos GEG, como son las gestaciones complicadas por diabetes.

En nuestro estudio, el nuevo modelo resultó más eficaz para identificar a los recién nacidos GEG con riesgo de resultado perinatal adverso al ser validado internamente, pero su utilidad no se confirmó en la validación externa. El pequeño tamaño de la muestra externa puede ser la causa de este resultado. Ante la diferencia de resultados, el modelo debe ser validado en una muestra más amplia de población general y, además, en pacientes con diabetes pregestacional y/o gestacional, con alto riesgo de excesivo crecimiento fetal y de las complicaciones perintales que éste conlleva.

Se necesitan nuevos estudios que valoren la eficacia de las CC para la identificación de los recién nacidos GEG, a pesar de esto, la obesidad y el bajo peso maternos son enfermedades graves y frecuentes que ensombrecen el pronóstico de la gestante y su descendencia, con una tasa de mortalidad perinatal directamente proporcionales al IMC materno. Por tanto, el IMC materno anormal debe considerarse como una exclusión de los cálculos de cualquier modelo de crecimiento fetal.

Al considerar la eficacia del nuevo modelo de curvas personalizadas *versus* el modelo personalizado convencional, para identificar a los fetos y recién nacidos PEG con riesgo de resultado perinatal adverso, encontramos que las tasas de neonatos PEG según $CC_{(18.5\text{-}25)}$ fueron similares a las obtenidas utilizando CC convencionales, 14% y 13.7%, respectivamente, con una tasa de $PEG_{CC}^{sólo\ por}$ y $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ de 2,25% y 5,3%, respectivamente.

En cuanto a los resultados perinatales, en el grupo de PEG según $CC_{(18.5\text{-}25)}$ la tasa de parto por cesárea, cesárea por sufrimiento fetal, la probabilidad de ingreso UCIN y la tasa de mortalidad perinatal fueron más altas que en el grupo $PEG_{CC}^{sólo\ por}$. No observamos diferencias en los resultados perinatales al comparar el grupo de recién nacidos $PEG_{CC}^{sólo\ por}$ *versus* el grupo AEG por $CC_{(18.5\text{-}25)}$. En el grupo de $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ la probabilidad de resultados perinatales adversos fue mayor que en el grupo $AEG_{(18.5\text{-}25)}$. El riesgo de puntuación de Apgar bajo en el primer y quinto minuto, ingreso en la UCIN y mortalidad perinatal, así como el riesgo de resultado adverso compuesto-2, fue significativamente mayor en el grupo $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ que en el grupo $PEG_{CC}^{sólo\ por}$.

Al utilizar el nuevo modelo $CC_{(18.5\text{-}25)}$ construido para clasificar a los recién nacidos por pesos en la muestra externa, la tasa de PEG detecctada fue mayor que cuando utilizamos CC convencionales, 11,8 y 9,7%, respectivamente. El modelo de $CC_{(18,5\text{-}25)}$ identificó un 18% de recién nacidos PEG, que habían sido clasificados como AEG según las CC ($PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$). Y lo que es más importante, la tasa de cesárea, de prematuridad, de RN con ingreso en UCIN y de valores más bajos de test de Apgar fueron significativamente más altos en el grupo de recién nacido $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ que en los AEG según $CC_{(18,5\text{-}25)}$.. Los $PEG_{CC_{(18.5-25)}}^{sólo\ por}$ presentaron resultados perinatales adversos similares a los PEG según $CC_{(18,5\text{-}25)}$. La tasa de $PEG_{CC}^{sólo\ por}$ fue muy baja, 0,01%.

En estudios previos, la utilización de modelos convencionales de CC ha incrementado el diagnóstico de recién nacidos PEG con riesgo de morbilidad asociada. Efecto que se vio significativamente potenciado al validar externamente el nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ que hemos construido. La principal ventaja de las $CC_{(18,5\text{-}25)}$ sobre las CC convencionales es que permiten una identificación más precisa de los fetos PEG prematuros con riesgo de resultados perinatales adversos. Estos beneficios disminuyen al avanzar la edad

gestacional. Estos resultados fueron ratificados al realizar la validación externa del modelo.

Hasta ahora se han publicado numerosos trabajos que confirman la superioridad de las tablas de peso fetal y neonatal personalizadas frente a las no personalizadas para el diagnóstico de PEG con riesgo aumentado de morbimortalidad[197–200]. La bibliografía publicada, revela que los modelos de CC frente a los no personalizados:

- Son más eficaces para diagnosticar fetos con peso alterado, asociado a mortalidad perinatal[100,104].
- Identifican las características antropométricas que se relacionan con disminución de crecimiento fetal[201].
- Mejoran la diferenciación entre feto PEG constitucional y patológico[202].

Un estudio realizado en 1980 se demostró que el 26% de los recién nacidos PEG fueron diagnosticados a través del sistema de atención prenatal rutinaria y curvas de peso no personalizadas. Otro estudio similar realizado en 2009 también mostró que se diagnosticaba el 26% de los recién nacidos PEG prenatalmente mediante tablas de crecimiento no personalizadas. Posteriormente, los resultados del estudio realizado por Jayawardena y cols[203] la implantación de un programa de evaluación prenatal, basado en el uso de CC, revelaron que la identificación de fetos PEG pasaba de un 21% a un 41%, sin que se asociase un aumento de falsos positivos. Gardosi y cols[183], tras analizar la tasa de mortalidad perinatal en diferentes regiones de Inglaterra, observaron cómo las regiones que incorporaron modelos de CC tenían una disminución significativa de la tasa de mortalidad en comparación con otras regiones que no los aplicaban. La implantación de CC en Reino Unido se ha llevado a cabo como parte de la evaluación integral del crecimiento y ha dado como resultado un aumento constante en la detección prenatal de recién nacidos en riesgo debido a la restricción del crecimiento fetal. Esto, a su vez, ha producido una disminución de la mortalidad perinatal, hasta

alcanzar los niveles más bajos, observados hasta el momento en Inglaterra[204]. Ante estos resultados, el Royal College de Obstetricia y Ginecología de Londres ha incluido la utilización de las CC como modelo de curvas de normalidad en las estimaciones de peso fetal y neonatal.

Por otro lado, también existen estudios publicados que cuestionan la eficacia de las CC[11,77,205]. En la revisión Cochrane realizada por Carberry y cols[11], concluyeron que no existían pruebas suficientes para recomendar de forma rutinaria el uso de tablas de crecimiento personalizadas, para mejorar los resultados materno-fetales, siendo necesarios más ensayos aleatorios. Zhang y cols[205] han mencionado que la mejoría para el diagnóstico de PEG, del modelo de CC de Gardosi, se debía a que un mayor porcentaje de recién nacidos PEG eran prematuros y/o procedían de gestantes obesas. Estas observaciones coinciden con las nuestras, ya que al excluir de los cálculos del nuevo modelo de CC construido a las gestantes obesas, la eficacia del modelo personalizado ha mejorado significativamente, tanto al ser validado internamente como en la validación externa. Además, también hemos podido constatar que la eficacia del modelo para identificar a los fetos GEG con riesgo de resultado perinatal adverso aumenta con la edad gestacional y que, por el contrario, disminuye al aumentar la edad gestacional cuando se trata de identificar a los fetos PEG, como señalan Zhang y cols[205]. Sovio y cols.[77], publicaron en 2018 un artículo cuyo objetivo principal fue comparar la asociación entre el percentil de peso al nacimiento y los resultados perinatales adversos asociados, utilizando 3 métodos diferentes para el cálculo del percentil: un modelo de peso al nacimiento no personalizado, un modelo de crecimiento fetal no personalizado y un modelo de crecimiento fetal totalmente personalizado. Encontraron que los recién nacidos PEG según el estándar de crecimiento fetal totalmente personalizado, que eran AEG con el modelo no personalizado, presentaban una mayor tasa de resultados perinatales adversos. También observaron que las madres de estos recién nacidos tenían un riesgo hasta cuatro veces mayor de ser obesas y tener un parto prematuro. Los autores

concluyeron que el uso de CC de peso fetal podría tener una mayor asociación con resultados perinatales adversos a través de factores de confusión (parto prematuro y obesidad materna).

Nuestros resultados apoyan estas observaciones, ya que el nuevo modelo de CC 18-25, construido excluyendo a las gestantes con obesidad de la muestra de referencia resulta más eficaz para identificar a los PEG con resultados perinatales adversos que las curvas convencionales y, además, también hemos demostrado que la eficacia del modelo disminuye al avanzar la edad gestacional.

8. CONCLUSIONES

Conclusiones

1.- Se ha construido un nuevo modelo de curvas de peso fetal y neonatal personalizadas, $CC_{(18.5\text{-}25)}$, exlcuyendo de la muestra de referencia a las gestantes con un IMC al comienzo del embarazo anómalo.

2.- En la validación interna del nuevo modelo construido se observó que:

a.- El modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ permite una identificación más precisa de los fetos GEG y PEG con alto riesgo de resultado perinatal adverso que el modelo de CC convencional, y

b.- Las ventajas diagnósticas que aporta el nuevo modelo al identificar a los recién nacidos GEG y PEG aumentan y disminuyen, respectivamente, con la edad gestacional.

3.- En la validación externa del nuevo modelo construido:

a.- No pudieron confirmarse las ventajas del nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ para identificar a los GEG con riesgo de resultado perinatal adverso observadas en la validación interna

b.- Se ratificó que el nuevo modelo de $CC_{(18.5\text{-}25)}$ resulta más eficaz para identificar a los PEG con alto riesgo de resultados perinatales adversos, y que esta ventaja disminuye progresivamente al aumentar la edad gestacional.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71(2):159-163. doi:10.1016/S0022-3476(67)80066-0
2. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal Growth Restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(4):274-280. doi:10.1053/j.semperi.2008.04.010
3. Svensson AC, Pawitan Y, Cnattingius S, Reilly M, Lichtenstein P. Familial aggregation of small-for-gestational-age births: The importance of fetal genetic effects. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):475-479. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.019
4. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2000;107(3):375-381. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb13234.x
5. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjærven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):734-741. doi:10.1093/aje/kwk107
6. Grantz KL, Kim S, Grobman WA, et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(3):285.e1-285.e36. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.016
7. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):490-496. doi:10.1016/S0029-7844(01)01780-X
8. Villar J, Belizan J. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(8):499-506. doi:10.1097/00006254-198208000-00001
9. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: Valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr*. 2008;68(6):544-551. doi:10.1157/13123286
10. American College of Obstetricians. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1122-1133.
11. Carberry AE, Gordon A, Bond DM, Hyett J, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12). doi:10.1002/14651858.CD008549.pub2
12. Sciscione AC, Gorman R, Callan NA. Adjustment of birth weight standards for maternal and infant characteristics improves the prediction of outcome in the small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(3

PART I):544-547. doi:10.1053/ob.1996.v175.a73600

13. Haram K, Søfteland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;93(1):5-12. doi:10.1016/j.ijgo.2005.11.011
14. Gerancher KR. ACOG Committee Opinion #327. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):213. doi:10.1097/00006250-200601000-00051
15. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. doi:10.1002/14651858.cd000073.pub2
16. Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: Clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(1):10-14. doi:10.1016/S0002-9378(96)70365-4
17. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: Short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28(2):219-251. doi:10.1210/er.2006-0039
18. Llurba E, Carreras E, Gratacós E, et al. Maternal History and Uterine Artery Doppler in the Assessment of Risk for Development of Early- and Late-Onset Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol Int*. 2009;2009:1-6. doi:10.1155/2009/275613
19. Figueras F, Meler E, Iraola A, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(1):20-24. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.12.015
20. Menticoglou SM, Manning FA, Morrison I, Harman CR. Must Macrosomic Fetuses be Delivered by a Caesarean Section? A Review of Outcome for 786 Babies ≥ 4,500 g. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 1992;32(2):100-103. doi:10.1111/j.1479-828X.1992.tb01917.x
21. Unceta-barrenechea AA, Conde AA. Recién nacido de peso elevado. *Protoc Doagnósticos la AEP Neonatol*. 2008:85-90. doi:10.1109/TPAMI.2006.141
22. Macrosomia F. Practice Bulletin No. 173 Summary: Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1191-1192.
23. Campbell S. Fetal macrosomia: A problem in need of a policy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(1):3-10. doi:10.1002/uog.13268
24. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272
25. Napolitano R, Dhami J, Ohuma E, et al. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: A systematic review of charts. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(5):556-565. doi:10.1111/1471-0528.12478
26. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: New concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):288-300. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.055
27. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: A systematic review.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;40(3):267-275. doi:10.1002/uog.11112

28. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(3):222-225. doi:10.3109/14767058.2012.715006
29. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(3):297-302. doi:10.1002/uog.4084
30. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):119-125. doi:10.1016/j.siny.2017.11.004
31. Barker DJP, Godfrey KM, Gluckman PD, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938-941. doi:10.1016/0140-6736(93)91224-A
32. Barker DJP, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*. 1989;43(3):237-240. doi:10.1136/jech.43.3.237
33. Chernausek SD. Update: Consequences of abnormal fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):689-695. doi:10.1210/jc.2011-2741
34. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2012;55(8):2085-2088. doi:10.1007/s00125-012-2589-y
35. Luo Z-C. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010;1(3):89. doi:10.4239/wjd.v1.i3.89
36. Sinclair BA, Rowan JA, Hainsworth OT. Macrosomic infants are not all equal. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2007;47(2):101-105. doi:10.1111/j.1479-828X.2007.00694.x
37. Romaña MC. [Obstetrical paralysis of the brachial plexus]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2000;29(1 Suppl):33-35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675846. Accessed May 26, 2020.
38. Campaigne AL, Conway DL. Detection and Prevention of Macrosomia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(2):309-322. doi:10.1016/j.ogc.2007.03.008
39. Vohr BR, Lipsitt LP, Oh W. Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size. *J Pediatr*. 1980;97(2):196-199. doi:10.1016/S0022-3476(80)80473-2
40. Carlus C, Pacault A, Gamarra E de, Wallet A. [The macrosomic newborn in the maternity ward: practical attitude]. *undefined*. 2000.
41. Lawrence EJ. A matter of size: Part 2: Evaluating the large-for-gestational-

age neonate. *Adv Neonatal Care*. 2007;7(4):187-197. doi:10.1097/01.ANC.0000286335.06047.28

42. de Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2002;109(3). doi:10.1542/peds.109.3.e42
43. Belizán JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: Measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(6):643-646. doi:10.1016/0002-9378(78)90824-4
44. Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo AO, Roehl KA, MacOnes GA, Cahill AG. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity. *J Perinatol*. 2013;33(5):352-357. doi:10.1038/jp.2012.130
45. Sparks TN, Cheng YW, Mclaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: A useful screening tool for fetal growth? *J Matern Neonatal Med*. 2011;24(5):708-712. doi:10.3109/14767058.2010.516285
46. Pay ASD, Frøen JF, Staff AC, Jacobsson B, Gjessing HK. Prediction of small-for-gestational-age status by symphysis–fundus height: a registry-based population cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(7):1167-1173. doi:10.1111/1471-0528.13727
47. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, et al. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21(st) Project: Prospective cohort study in eight countries. *BMJ*. 2016;355. doi:10.1136/bmj.i5662
48. ENGSTROM JL, OSTRENGA KG, PLASS R V., WORK BA. The effect of maternal bladder volume on fundal height measurements. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1989;96(8):987-991. doi:10.1111/j.1471-0528.1989.tb03360.x
49. Jelks A, Cifuentes R, Ross MG. Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):892-899. doi:10.1097/01.AOG.0000282758.28533.d9
50. BAILEY SM, SARMANDAL P, GRANT JM. A comparison of three methods of assessing interobserver variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1989;96(11):1266-1271. doi:10.1111/j.1471-0528.1989.tb03223.x
51. Roex A, Nikpoor P, Van Eerd E, Hodyl N, Dekker G. Serial plotting on customised fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2012;52(1):78-82. doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01408.x
52. Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000;12(2):111-115. doi:10.1097/00001703-200004000-00009
53. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted

on customised antenatal growth charts. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1999;106(4):309-317. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08267.x

54. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):809-818. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.09.004
55. Creinin MD, Keverline S, Meyn LA. How regular is regular? An analysis of menstrual cycle regularity. *Contraception*. 2004;70(4):289-292. doi:10.1016/j.contraception.2004.04.012
56. Geirsson RT, Busby-Earle RMC. Certain dates may not provide a reliable estimate of gestational age. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1991;98(1):108-109. doi:10.1111/j.1471-0528.1991.tb10323.x
57. Johnson SR, Miro F, Barrett S, Ellis JE. Levels of urinary human chorionic gonadotrophin (hCG) following conception and variability of menstrual cycle length in a cohort of women attempting to conceive. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(3):741-748. doi:10.1185/03007990902743935
58. Robinson HP, Fleming JEE. A CRITICAL EVALUATION OF SONAR "CROWN-RUMP LENGTH" MEASUREMENTS. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-710. doi:10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x
59. Mul T, Mongelli M, Gardosi J. A comparative analysis of second-trimester ultrasound dating formulae in pregnancies conceived with artificial reproductive techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8(6):397-402. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.08060397.x
60. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272
61. Butt K, Lim K, Bly S, et al. Determination of Gestational Age by Ultrasound. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36(2):171-181. doi:10.1016/S1701-2163(15)30664-2
62. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M, Bar J. Predictive value of a single early fetal weight estimate in normal pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(2):187-192. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.04.018
63. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(1):47-54. doi:10.1016/S0002-9378(16)32283-9
64. Hadlock FP, Harrist RB, Fearneyhough TC, Deter RL, Park SK, Rossavik IK. Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. *Radiology*. 1985;154(2):503-505. doi:10.1148/radiology.154.2.3880915
65. Tuuli MG, Kapalka K, Macones GA, Cahill AG. Three-versus two-dimensional sonographic biometry for predicting birth weight and macrosomia in diabetic pregnancies. *J Ultrasound Med*. 2016;35(9):1925-1930. doi:10.7863/ultra.15.08032

66. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*. 1984;150(2):535-540. doi:10.1148/radiology.150.2.6691115
67. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4
68. Sherrard RM, Richardson NA, Sara VR. Localisation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) immunoreactivity in the olivocerebellar system of developing and adult rats. *Dev Brain Res*. 1997;98(1):102-113. doi:10.1016/S0165-3806(96)00174-5
69. Titapant V, Chawanpaiboon S, Mingmitpatanakul K. A comparison of clinical and ultrasound estimation of fetal weight. *J Med Assoc Thail*. 2001;84(9):1251-1257.
70. Simon N V., O'Connor TJ, Shearer DM. Detection of Intrauterine Fetal Growth Retardation with Abdominal Circumference and Estimated Fetal Weight Using Cross-Sectional Growth Curves. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(9):685-690. doi:10.1002/jcu.1990.18.9.685
71. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(5):445-452. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00249.x
72. Favre R, Bader A -M, Nisand G. Prospective study on fetal weight estimation using limb circumferences obtained by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(2):140-144. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06020140.x
73. Chang FM, Liang RI, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH. Three-dimensional ultrasound-assessed fetal thigh volumetry in predicting birth weight. *Obstet Gynecol*. 1997;90(3):331-339. doi:10.1016/S0029-7844(97)00280-9
74. Liang RI, Chang FM, Yao BL, Chang CH, Yu CH, Ko HC. Predicting birth weight by fetal upper-arm volume with use of three- dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(3):632-638. doi:10.1016/S0002-9378(97)70157-1
75. Kadji C, Cannie MM, Resta S, et al. Magnetic resonance imaging for prenatal estimation of birthweight in pregnancy: review of available data, techniques, and future perspectives. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):428-439. doi:10.1016/j.ajog.2018.12.031
76. Malin GL, Bugg GJ, Takwoingi Y, Thornton JG, Jones NW. Antenatal magnetic resonance imaging versus ultrasound for predicting neonatal macrosomia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(1):77-88. doi:10.1111/1471-0528.13517
77. Sovio U, Smith GCS. The effect of customization and use of a fetal growth

standard on the association between birthweight percentile and adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S738-S744. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.563

78. Gouyon JB, Ferdynus C, Quantin C. Growth charts and IUGR. *Arch Pediatr*. 2013;20(9):1039-1045. doi:10.1016/j.arcped.2013.06.017
79. Rossavik IK, Deter RL. Mathematical Modeling of Fetal Growth: II. Head Cube (A), Abdominal Cube (B) and Their Ratio (A/B). *J Clin Ultrasound*. 1984;12(9):535-545. doi:10.1002/jcu.1870120903
80. Deter RL, Lee W, Yeo L, et al. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S656-S678. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.210
81. Hiersch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S700-S711.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.014
82. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: A prospective cohort study. *Lancet*. 2015;386(10008):2089-2097. doi:10.1016/S0140-6736(15)00131-2
83. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. INTRAUTERINE GROWTH AS ESTIMATED FROM LIVEBORN BIRTH-WEIGHT DATA AT 24 TO 42 WEEKS OF GESTATION. *Pediatrics*. 1963;32(5).
84. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-133. doi:10.1148/radiology.181.1.1887021
85. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(3):168-174. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x
86. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24–42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997–2002). *An Pediatría*. 2004;60(5):406-416. doi:10.1016/s1695-4033(04)78299-5
87. González González NL, González Dávila E, García Hernández JA, Cabrera Morales F, Padrón E, Domenech E. Construcción de un modelo de cálculo y registro del percentil de peso neonatal. *An Pediatr*. 2014;80(2):81-88. doi:10.1016/j.anpedi.2013.05.027
88. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: The Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):869-879. doi:10.1016/S0140-6736(14)61490-2

89. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med*. 2017;14(1). doi:10.1371/journal.pmed.1002220
90. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: The NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):449.e1-449.e41. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.032
91. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339(8788):283-287. doi:10.1016/0140-6736(92)91342-6
92. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594834/. Accessed May 27, 2020.
93. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. In: *Early Human Development*. Vol 81. Elsevier Ireland Ltd; 2005:43-49. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.10.015
94. Zhang J, Sun K. Invited commentary: The incremental value of customization in defining abnormal fetal growth status. *Am J Epidemiol*. 2013;178(8):1309-1312. doi:10.1093/aje/kwt174
95. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: An empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2000;107(6):750-758. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb13336.x
96. Morken NH, Källen K, Jacobsson B. Fetal growth and onset of delivery: A nationwide population-based study of preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):154-161. doi:10.1016/j.ajog.2006.01.019
97. Gardosi J, Figueras F, Clausson B, Francis A. The customised growth potential: An international research tool to study the epidemiology of fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(1):2-10. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01166.x
98. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(3):168-174. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x
99. Gardosi J. Customized Fetal Growth Standards: Rationale and Clinical Application. *Semin Perinatol*. 2004;28(1):33-40. doi:10.1053/j.semperi.2003.12.002
100. Hemming K, Hutton JL, Bonellie S. A comparison of customized and population-based birth-weight standards: The influence of gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(1):41-45. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.033
101. Mongelli M, Figueras F, Francis A, Gardosi J. A customised birthweight

centile calculator developed for an Australian population. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2007;47(2):128-131. doi:10.1111/j.1479-828X.2007.00698.x

102. McCowan L, Stewart AW, Francis A, Gardosi J. A customised birthweight centile calculator developed for a New Zealand population. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2004;44(5):428-431. doi:10.1111/j.1479-828X.2004.00272.x
103. Ego A, Subtil D, Grange G, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1042-1049. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.816
104. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):25.e1-25.e7. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.035
105. Unterscheider J, Geary MP, Daly S, et al. The customized fetal growth potential: A standard for Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(1):14-17. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.09.007
106. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339(8788):283-287. doi:10.1016/0140-6736(92)91342-6
107. Gardosi J, Figueras F, Clausson B, Francis A. The customised growth potential: An international research tool to study the epidemiology of fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(1):2-10. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01166.x
108. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S609-S618. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.011
109. Cole TJ. Using the LMS method to measure skewness in the NCHS and Dutch National height standards. *Ann Hum Biol*. 1989;16(5):407-419. doi:10.1080/03014468900000532
110. Copil A, Yeste D, Teixidó R, et al. Patrones antropométricos de los recién nacidos a término de grupos étnicos de raza no caucásica procedentes de África subsahariana, Marruecos y Sudamérica nacidos en Cataluña. *An Pediatr*. 2006;65(5):454-460. doi:10.1157/13094256
111. De Onis - M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA. *The WHO Multicentre Growth Reference Study: Planning, Study Design, and Methodology*.; 2004.
112. de Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*. 2012;15(9):1603-1610. doi:10.1017/S136898001200105X
113. OMS | 10 datos sobre la obesidad. *WHO*. 2017.
114. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a

WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452. doi:10.1002/(sici)1520-6300(1996)8:6<786::aid-ajhb11>3.0.co;2-i

115. News and information. *Br Med J*. 1990;300(6734):1251-1252. doi:10.4324/9780429439704-1
116. *Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention A Quick Guide for Policy Makers*.; 2019.
117. OCDE. *Health at a Glance 2019*.; 2019. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance_19991312.
118. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe "The heavy burden of obesity" (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. *Agencia española Segur Aliment y Nutr*. 2019;(Ocde):1-8. http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf.
119. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic. *WHO*. 2015.
120. Sirimi N, Goulis DG. *Obesity in Pregnancy*. Vol 2010.
121. Melamed N, Yogev Y, Ben-Haroush A, Meizner I, Mashiach R, Glezerman M. Does use of a sex-specific model improve the accuracy of sonographic weight estimation? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(5):549-557. doi:10.1002/uog.10064
122. Bautista-Castaño I, Alemán-Perez N, García-Salvador JJ, González-Quesada A, García-Hernández JA, Serra-Majem L. Prevalencia de obesidad en la población gestante de Gran Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(11):478-480. doi:10.1016/j.medcli.2010.07.021
123. González González NL. Obesidad y embarazo. *Ponen XXVI Congr Nac la Sección Española Med Perinat Murcia, 2018 www.sego.es*.
124. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 2009;10(2):194-203. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x
125. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(18):1777-1786. doi:10.1001/jama.2017.16191
126. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2019;126(8):984-995. doi:10.1111/1471-0528.15661
127. Ehrenberg HM, Dierker LR, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 187. Mosby Inc.; 2002:1189-1193. doi:10.1067/mob.2002.127125

128. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. *47)); Induction of Labour (2.14 (1.85-2.47), 1.70 (1.64-1.76)); Delivery by Emergency Caesarian Section (1.30 (1.25-1.34), 1.83 (1.74-1.93)); Postpartum Haemorrhage (1.16 (1.12-1.21), 1.39 (1.32-1.46)); Genital Tract Infection (1.24 (1.09-1.41), 1.30 (1.07-1.56))*. Vol 25.; 2001. www.nature.com/ijo.
129. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621-638. doi:10.1111/obr.12288
130. Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):223-228. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.027
131. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;136(1):118-127. doi:10.1097/AOG.0000000000003901
132. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 177. Mosby Inc.; 1997:1003-1010. doi:10.1016/S0002-9378(97)70004-8
133. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14(3):368-374. doi:10.1097/00001648-200305000-00020
134. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. the Generation R Study. *J Hypertens*. 2011;29(5):937-944. doi:10.1097/HJH.0b013e328345500c
135. Wang LL, Dong XQ, Shao XH, Wang SM. Ultrasound-Guided Interventional Therapy for Recurrent Ovarian Chocolate Cysts. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(10):1596-1602. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.07.004
136. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9(6):635-683. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00511.x
137. Hellgren M, Blombäck M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium: I. normal condition. *Gynecol Obstet Invest*. 1981;12(3):141-154. doi:10.1159/000299596
138. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: A review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-907. doi:10.1055/s-0031-1297369
139. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A population-based nested case-control study. *Thromb Res*. 2007;120(4):505-509. doi:10.1016/j.thromres.2006.12.003

140. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: A study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes*. 2001;25(8):1175-1182. doi:10.1038/sj.ijo.0801670
141. Perlow JH, Morgan MA. Massive maternal obesity and perioperative cesarean morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(2):560-565. doi:10.1016/S0002-9378(94)70227-6
142. Edwards LE, Dickes WF, Alton IR, Hakanson EY. Pregnancy in the massively obese: Course, outcome, and obesity prognosis of the infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(5):479-483. doi:10.1016/0002-9378(78)90106-0
143. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(6):636-650. doi:10.1001/jama.2009.113
144. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(6):611-619. doi:10.1016/j.ajog.2008.04.021
145. Cai GJ, Sun XX, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):91-117. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.028
146. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, et al. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *Int J Obes*. 2004;28(12):1607-1611. doi:10.1038/sj.ijo.0802759
147. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1001-1007. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5
148. Thornburg LL, Miles K, Ho M, Pressman EK. Fetal anatomic evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(6):670-675. doi:10.1002/uog.6401
149. Paladini D. Sonography in obese and overweight pregnant women: Clinical, medicolegal and technical issues. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(6):720-729. doi:10.1002/uog.6393
150. Pasko DN, Wood SL, Jenkins SM, Owen J, Harper LM. Completion and sensitivity of the second-trimester fetal anatomic survey in obese gravidas. In: *Journal of Ultrasound in Medicine*. Vol 35. American Institute of Ultrasound in Medicine; 2016:2449-2457. doi:10.7863/ultra.15.11057
151. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2):305-312. doi:10.1097/AOG.0b013e3182245d49
152. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;103(2):219-224. doi:10.1097/01.AOG.0000107291.46159.00
153. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy Weight

and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 1998;338(3):147-152. doi:10.1056/nejm199801153380302

154. Salihu HM. Maternal obesity and stillbirth. *Semin Perinatol*. 2011;35(6):340-344. doi:10.1053/j.semperi.2011.05.019
155. Marshall NE, Spong CY. Obesity, pregnancy complications, and birth outcomes. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):465-471. doi:10.1055/s-0032-1328874
156. Rahman MM, Abe SK, Kanda M, et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(9):758-770. doi:10.1111/obr.12293
157. Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and Obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36(2):285-300. doi:10.1016/j.ogc.2009.03.003
158. Smith GCS, Shah I, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal obesity in early pregnancy and risk of spontaneous and elective preterm deliveries: A retrospective cohort study. *Am J Public Health*. 2007;97(1):157-162. doi:10.2105/AJPH.2005.074294
159. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007;7(1):168. doi:10.1186/1471-2458-7-168
160. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: Systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2010;341(7765):187. doi:10.1136/bmj.c3428
161. Abrams BF, Laros RK. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(3):503-509. doi:10.1016/0002-9378(86)90591-0
162. Johnson JWC, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(2):353-372. doi:10.1016/S0002-9378(11)91414-8
163. Frentzen BH, Dimperio DL, Cruz AC. Maternal weight gain: Effect on infant birth weight among overweight and average-weight low-income women. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(5):1114-1117. doi:10.1016/0002-9378(88)90424-3
164. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):239-244. doi:10.1067/mob.2003.441
165. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate - A population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091-1097. doi:10.1016/j.ajog.2003.09.058
166. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*.

2005;112(6):768-772. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00546.x

167. Liu P, Xu L, Wang Y, et al. Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index. *Obes Rev*. 2016;17(11):1091-1102. doi:10.1111/obr.12455
168. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):964-968. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.052
169. Zhang B, Yang S, Yang R, et al. Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Small for Gestational Age Births in Chinese Women. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(6):550-554. doi:10.1111/ppe.12315
170. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0061627
171. Radulescu L, Munteanu O, Popa F, Cirstoiu M. The implications and consequences of maternal obesity on fetal intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2013;6(3):292-298. /pmc/articles/PMC3806033/?report=abstract. Accessed November 29, 2020.
172. Chen YH, Li L, Chen W, et al. Pre-pregnancy underweight and obesity are positively associated with small-for-gestational-age infants in a Chinese population. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-52018-7
173. WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *WHO*. 2013.
174. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427-451. doi:10.1016/S0140-6736(13)60937-X
175. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340-357. doi:10.1016/S0140-6736(07)61692-4
176. Davies K, Wardle J. Body image and dieting in pregnancy. *J Psychosom Res*. 1994;38(8):787-799. doi:10.1016/0022-3999(94)90067-1
177. Al Sabbah H, Vereecken CA, Elgar FJ, et al. Body weight dissatisfaction and communication with parents among adolescents in 24 countries: International cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2009;9(1):52. doi:10.1186/1471-2458-9-52
178. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: A systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):65-101. doi:10.1093/ije/dyq195
179. Fujiwara K, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Associations of maternal pre-pregnancy underweight with small-for-gestational-age and spontaneous preterm birth, and optimal gestational

weight gain in Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):988-994. doi:10.1111/jog.12283

180. Pongcharoen T, Gowachirapant S, Wecharak P, Sangket N, Winichagoon P. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain in Thai pregnant women as risks for low birth weight and macrosomia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(4):810-817. doi:10.6133/apjcn.092015.41
181. Girsen AI, Mayo JA, Carmichael SL, et al. Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(12):2001-2007. doi:10.1111/1471-0528.14027
182. Helgstrand S, Andersen AMN. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(12):1197-1201. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00706.x
183. Ehrenberg HM, Dierker LR, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1726-1730. doi:10.1016/S0002-9378(03)00860-3
184. González González NL, González Dávila E, Cabrera F, Padrón E, Castro JR, García Hernández JA. Customized weight curves for Spanish fetuses and newborns. *J Matern Neonatal Med*. 2014;27(14):1495-1499. doi:10.3109/14767058.2013.860962
185. Landis JR, Koch GG. Landis amd Koch1977_agreement of categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
186. Detección y manejo de las alteraciones del crecimiento fetal en España. Encuesta nacional Detection and management of fetal growth disorders in Spain. National survey Javier Arenas Ramírez1 , Bienvenido Puerto Navarro1 , Francisca Sonia Molina García2 y Txantón Martínez-Astorquiza3 1 SESEGO. Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
187. Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(5):590-594. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01670.x
188. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):28.e1-28.e8. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.034
189. Cha HH, Kim JY, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Can a customized standard for large for gestational age identify women at risk of operative delivery and shoulder dystocia ? *J Perinat Med*. 2012;40(5):483-488. doi:10.1515/jpm-2011-0306
190. González-González NL, González-Dávila E, Cabrera F, et al. Application of

customized birth weight curves in the assessment of perinatal outcomes in infants of diabetic mothers. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(2):117-122. doi:10.1159/000365444

191. Odibo AO, Nwabuobi C, Odibo L, Leavitt K, Obican S, Tuuli MG. Customized fetal growth standard compared with the INTERGROWTH-21st century standard at predicting small-for-gestational-age neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(11):1381-1387. doi:10.1111/aogs.13394
192. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(4):509.e1-509.e7. doi:10.1016/j.ajog.2015.10.931
193. Chiossi G, Pedroza C, Costantine MM, Truong VTT, Gargano G, Saade GR. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):156-166. doi:10.1002/uog.17381
194. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, et al. Fetal Growth and Risk of Stillbirth: A Population-Based Case-Control Study. *PLoS Med*. 2014;11(4). doi:10.1371/journal.pmed.1001633
195. Larkin JC, Speer PD, Simhan HN. A customized standard of large size for gestational age to predict intrapartum morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):499.e1-499.e10. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.068
196. González-González NL, González-Dávila E, Cabrera F, et al. Application of Customized Birth Weight Curves in the Assessment of Perinatal Outcomes in Infants of Diabetic Mothers. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(2):117-122. doi:10.1159/000365444
197. Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21 st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S692-S699. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.013
198. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001;108(8):830-834. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11510708. Accessed August 11, 2019.
199. Ego A, Subtil D, Grange G, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1042-1049. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.816
200. Zhang J, Mikolajczyk R, Grewal J, Neta G, Klebanoff M. Prenatal application of the individualized fetal growth reference. *Am J Epidemiol*. 2011;173(5):539-543. doi:10.1093/aje/kwq411
201. Owen P, Farrell T, Hardwick JCR, Khan KS. Relationship between customised

birthweight centiles and neonatal anthropometric features of growth restriction. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109(6):658-662. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01367.x

202. Mongelli M, Figueras F, Francis A, Gardosi J. A customised birthweight centile calculator developed for an Australian population. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2007;47(2):128-131. doi:10.1111/j.1479-828X.2007.00698.x
203. Jayawardena L, Sheehan P. Introduction of a customised growth chart protocol increased detection of small for gestational age pregnancies in a tertiary Melbourne hospital. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2019;59(4):493-500. doi:10.1111/ajo.12902
204. Williams M, Turner S, Butler E, Gardosi J. Fetal growth surveillance – Current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound*. 2018;26(2):69-79. doi:10.1177/1742271X18760657
205. Zhang X, Platt R, Cnattingius S, Joseph K, Kramer M. The use of customised versus population-based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114(4):474-477. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01273.x