

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**Eco Doppler de las arterias uterinas en predicción de  
macrosomía fetal**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

**AUTOR**

Oscar Antonio Limay Ríos

**ASESOR**

Aníbal Oscanoa León

Lima – Perú

2016

**INDICE**

	<b>PAGINA</b>
<b>CAPITULO I: DATOS GENERALES</b>	<b>3</b>
1.1 RESUMEN	
1.2 ABSTRACT	
<b>CAPITULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO</b>	<b>5</b>
2.1 JUSTIFICACION	
2.2 ANTECEDENTE DEL PROBLEMA	
2.3 MARCO TEORICO	
2.4 FORMULACION DEL PROBLEMA	
2.5 HIPOTESIS	
2.6 OBJETIVO GENERAL	
2.7 OBJETIVOS ESPECIFICOS	
<b>CAPITULO III: METODOLOGIA</b>	<b>13</b>
<b>CAPITULO IV: RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>CAPITULO V: DISCUSION, CONCLUSION, RECOMEDACION</b>	<b>19</b>
5.1 DISCUSION	
5.2 CONCLUSION	
5.3 RECOMENDACION	
<b>CAPITULO VI: BIBLIOGRAFIA, ANEXOS</b>	<b>25</b>
6.1 BIBLIOGRAFIA	
6.2 ANEXOS	

## CAPITULO I: DATOS GENERALES

### 1.1 RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la relación entre el índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas tomadas por ecografía en gestantes entre las 11 a 14 y 20 a 26 semanas de gestación con la macrosomía neonatal. **Materiales y métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, analítico. Se incluyeron a 3,279 gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal entre el periodo 2011 a 2014, de los cuales 952 fueron pacientes captadas entre las 11 a 14 semanas y 2327 entre las 20 a 26 semanas, se formó dos grupos: 11 a 14 y 20 a 26 semanas; los pesos considerados para la comparación fueron: 3,600, 3,800, 4,000, 4,200 y 4,400 gramos, se realizó una correlación por el método de Pearson, la significación estadística se realizó por medio de la prueba de Chi cuadrado para ambos grupos, para calcular la probabilidad de ocurrencia de los eventos se calculó el odss ratio y para evaluar la precisión se utilizaron intervalos de confianza, posteriormente se construyó una curva ROC para precisar la sensibilidad y la tasa de falsos positivos. **Resultados:** Hubo un aumento del porcentaje de los recién nacidos macrosómicos sobre la población general pasando de un 6% a un 9 % en el periodo 1995 a 2015. Para las 11 a 14 semanas con un punto de corte menor o igual a 1.32 del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas, se encontró una probabilidad de 1.6 veces de que el recién nacido sea macrosómico, con una significación estadística de 0.056 para la prueba de Chi cuadrado, al realizar la curva ROC esta nos muestra una sensibilidad del 40% y una tasa de falsos positivos del 20%, de la misma forma para las 20 a 26 semanas para un punto de corte menor o igual a 0.80 del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas, se encontró una probabilidad de 1.7 veces de que el recién nacido sea macrosómico con una significación estadística de 0.036 para la prueba de Chi-cuadrado, al realizar la curva ROC esta nos muestra una sensibilidad del 26% y una tasa de falsos positivos del 20%; por lo tanto podemos afirmar que si existe una correlación en ambos con la macrosomía neonatal pero que su sensibilidad es baja y su tasa de falsos positivos es alta, siendo mejor la toma de la ecografía entre las 11 a 14 semanas. **Conclusiones:** Existe correlación entre el Doppler de las arterias uterinas tomado entre las 11 a 14 semanas y entre las 20 a 26 semanas con la macrosomía neonatal, pero su sensibilidad es baja y su tasa de falsos positivos es alta, siendo mejor la toma de la ecografía entre las 11 a 14 semanas.

**Palabras Claves:** Macrosomía, Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas

## 1.2 ABSTRACT

**Objectives:** To determine the relationship between the average pulsatility index of the uterine arteries taken by ultrasound in pregnant women between 11 and 14 and 20 to 26 weeks of gestation with neonatal macrosomia. **Materials and methods:** Prospective, longitudinal, analytical study. A total of 3,279 pregnant women attended at the National Maternal Perinatal Institute between 2011 and 2014, of whom 952 were patients between 11 and 14 weeks and 2327 between 20 and 26 weeks, two groups were formed: 11 to 14 and 20 to 26 weeks; The weights considered for the comparison were: 3,600, 3,800, 4,000, 4,200 and 4,400 grams, a correlation was performed by the Pearson method, statistical significance was performed by means of Chi square test for both groups, to calculate the probability Of occurrence of events was calculated odss ratio and to evaluate the precision were used confidence intervals, subsequently constructed a ROC curve to precise sensitivity and false positive rate. **Results:** There was an increase in the percentage of macrosomic infants over the general population from 6% to 9% in the period 1995 to 2015. For 11 to 14 weeks with a cutoff point less than or equal to 1.32 of the Index Of mean pulsatility of the uterine arteries, we found a probability of 1.6 times that the newborn is macrosomic, with a statistical significance of 0.056 for the chi square test, when performing the ROC curve this shows a sensitivity of 40% and A false positive rate of 20%, likewise for 20 to 26 weeks for a cutoff point less than or equal to 0.80 of the Average Pulsatility Index of the uterine arteries, a probability of 1.7 times was found that the newly Being born macrosomic with a statistical significance of 0.036 for the chi-square test, when performing the ROC curve this shows a sensitivity of 26% and a false-positive rate of 20%; Therefore we can affirm that if there is a correlation in both with neonatal macrosomia but that its sensitivity is low and its rate of false positives is high, being better the ultrasound between 11 to 14 weeks. **Conclusion:** There is a correlation between Doppler of the uterine arteries taken between 11 to 14 weeks and between 20 to 26 weeks with neonatal macrosomia, but its sensitivity is low and its rate of false positives is high, taking the Ultrasound between 11 and 14 weeks.

Key Words: Macrosomia, Average Uterine Artery Pulsatility Index

## CAPITULO II: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

### 2.1 JUSTIFICACION

Desde hace varias décadas muchos estudios han reportado numerosas complicaciones obstétricas y perinatales debidos a la obesidad materna y la macrosomía fetal<sup>1-6</sup>, es por eso que el presente estudio aporta herramientas para controlar estas patologías, ayudando a prevenir en el futuro problemas de salud como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares; El desarrollo de un método que ayude a detectar el riesgo de la macrosomía neonatal es nuestro propósito el cual lo podemos detectar midiendo el Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas, este índice mientras más bajo es, más está relacionado con la macrosomía fetal y debe ser tomado entre las 11 a 14 y entre las 20 a 26 semanas aprovechando la toma de la ecografía genética y morfológica; detectando el riesgo de padecer macrosomía, nos permitirá realizar medidas correctivas para controlar el peso tanto materno como fetal; como sabemos la macrosomía fetal está acompañada de una tasa de letalidad del 1%<sup>7</sup> y su incidencia es muy variable siendo en el Instituto nacional materno perinatal de Lima (INMP) del 7% y el promedio nacional de 11%<sup>7,8</sup>, los factores predictivos de macrosomía fetal son ganancia ponderal excesiva materna, feto de sexo varón, edad mayor de 30 años, obesidad, antecedente de feto grande, talla mayor de 160 cm, diabetes familiar y la sobre nutrición materna<sup>7,9</sup>, por lo cual inferimos que existe una relación directa entre el aporte sanguíneo de la madre al feto y la ganancia de peso fetal, esta relación ha sido investigada con la disminución del aporte sanguíneo de la madre al feto como es el caso de la pre eclampsia, sin embargo, en el lado opuesto por el excesivo aporte sanguíneo hay pocos estudios al respecto<sup>10-15</sup>; la macrosomía fetal va más allá de una simple detección, puesto que estos bebés cuando pasen a la edad adulta podrían desarrollar una patología que este dentro de las enfermedades crónicas No Transmisibles (ECNT) las cuales actualmente son una amenaza global<sup>16</sup>, minando el crecimiento social y económico y amenazando el logro del objetivo 3 del desarrollo sostenible para el 2030 de las Naciones Unidas<sup>17</sup>. En el 2012, las ECNT causaron unas 38 millones de muertes a nivel mundial, lo que representó el 63% de todas las defunciones, el 40% de ellas (16 millones) fueron muertes prematuras ocurridas antes de los 70 años de edad, sin embargo la mayoría de las muertes por ECNT son prevenibles<sup>18</sup>, las causas principales de ECNT en las américas son en primer lugar las enfermedades cardiovasculares con un 48%, seguido del cáncer con un 21%, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un 12% y la diabetes con un 8%, esta última es la que más aumentará para el 2030<sup>19</sup>. En cuanto a los costos globales por enfermedad, estos irán en aumento, así por ejemplo en el 2010, el costo de las enfermedades cardiovasculares se estimó en 863 mil millones de dólares, esto aumentará a un billón para el 2030, para el cáncer, los 13,3

millones de nuevos casos reportados en el 2010 costaron alrededor de 290 mil millones de dólares y esto aumentara en 458 mil millones para el año 2030, con la diabetes el costo global fue 500 mil millones de dólares para el 2030 llegará a 745 mil millones<sup>20,21</sup>. La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la desnutrición, la prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos en los últimos 44 años, en el 2014 el 39% de los adultos tuvieron sobrepeso, es decir más de 1,900 millones de adultos de los cuales 600 millones fueron obesos, que equivale al 13% de la población adulta del mundo. El incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados, es así que, en el 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tuvieron sobrepeso<sup>22</sup>, todo esto se correlaciona con nuestra casuística de la evolución de los pesos en los últimos 20 años, donde la macrosomía neonatal, bebés con más de 4,000 gr al nacer, ha pasado de un 6% del total en el año 1995 a alrededor del 9% para el 2015, un incremento de 3 puntos porcentuales en los últimos 20 años <sup>anexo1</sup>. El mundo se encuentra en un momento decisivo de la historia de las ECNT y tiene ante sí la oportunidad de alterar su curso, motivo por el cual la OMS ha planteado nueve metas para el 2025<sup>18</sup>, entre ellas está el de detener el aumento de la obesidad y de la diabetes, estas patologías se pueden controlar desde el embarazo, he ahí el motivo de nuestro estudio, por lo tanto, tenemos una nueva herramienta que es el IPAU como predictor de macrosomía fetal.

## 2.2 ANTECEDENTES

Estudios observacionales y de cohortes en Inglaterra, Escandinavia, India y Holanda fueron los primeros que mostraron la estrecha asociación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo posterior de enfermedades crónicas<sup>13,23-25,106,108</sup>. Se han realizado experimentos en ratas gestantes a los cuales se les suministro dietas altas en carbohidratos y grasas, las ratas bebés presentaron a los seis meses post natal obesidad, hipotensión muscular, hiperfagia, disfunción endotelial e hipertensión<sup>26</sup>, por lo tanto, es razonable pensar que esta asociación se extiende también a humanos nacidos por sobre el percentil 90 de la curva del crecimiento<sup>27-33</sup>

El Doppler materno fetal se ha usado en obstetricia desde 1977<sup>34</sup>, cuando se midió por primera vez en Inglaterra el flujo doppler de la arteria umbilical, el Doppler de la arteria uterina lo utilizó por primera vez en 1983<sup>35</sup>, posteriormente se observó que un IPAU condicionaba mayor riesgo de pre eclampsia y restricción del crecimiento intrauterino<sup>36-38</sup>, sin embargo, no existen trabajos entre el valor bajo del IPAU con la macrosomía fetal; en el año 2000<sup>11</sup>, se encontró que las pacientes en las que las arterias uterinas lograban formas de onda sin incisura proto diastólica antes de las 20 semanas obtenían neonatos con mayor ponderado fetal; en el año 2010<sup>15</sup> se elaboró un estudio con doppler 3D con

la finalidad de investigar las correlaciones entre volumen placentario del primer trimestre, índices de vascularización placentaria y los pesos de los recién nacidos; se estudiaron la posible predicción de macrosomía y restricción del crecimiento intrauterino, las correlaciones entre el volumen de la placenta y el grupo de restricción de crecimiento intrauterino de los recién nacidos fueron significativas, la misma correlación también se produce cuando el fenómeno se presenta al revés; en el 2013<sup>10</sup> en el Perú se realizó un estudio transversal observacional en la cual se tomó el IPAU donde se encontró que a menor IP, mayor es el peso del recién nacido, esta correlación fue significativa.

### 2.3 MARCO TEORICO:

Las evidencias experimentales y epidemiológicas han demostrado que las modificaciones del ambiente intrauterino pueden conllevar a un mayor riesgo de padecer patologías no transmisibles en la vida adulta, lo que se conoce como hipótesis del origen temprano de las enfermedades o programación fetal<sup>39</sup>, por lo tanto, los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta<sup>40-45</sup>, con la aparición de enfermedades como: aterosclerosis, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, estos cambios intrauterinos ocurren en los genes a través de modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, la acetilación de las de las histonas y la fosforilación de las mismas, que pueden ser la base del mantenimiento a largo plazo de los efectos de la programación fetal<sup>46,47</sup>, el consumo de nutrientes en exceso influye en periodos críticos durante la gestación que afectan el desarrollo del tejido adiposo y de los centros hipotalámicos que regulan la ingesta calórica y el crecimiento<sup>48</sup>, también, por otro lado en modelos experimentales en ratas, se ha demostrado que la restricción calórica durante la gestación induce el desarrollo de la obesidad, diabetes e hipertensión arterial de las crías<sup>49,50</sup>, este efecto es potenciado por una dieta rica en grasas en la vida post natal<sup>51</sup>, este fenómeno contradictorio no lo es en sí, ya que depende en qué periodo crítico del embarazo ocurre la inadecuada nutrición<sup>cuadro1</sup>, es así que la sobre nutrición influye también en la grasa del feto en los mismos periodos críticos descritos para la restricción calórica<sup>42</sup>, modelos en roedores alimentados con dietas ricas en sacarosa han demostrado que las crías desarrollan obesidad, hígado graso y un aumento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad paradójicamente estos animales presentaron una mayor sensibilidad a la insulina a nivel muscular con una tolerancia a la glucosa normal<sup>52,53</sup>; estudios en primates y ratones han demostrado que el exceso de consumo de grasas en forma crónica en la madre conduce a largo plazo a obesidad, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hipertensión<sup>54-56</sup>, entre las causas de estas patologías están la activación de varios marcadores de estrés oxidativo y la

activación prematura de genes por la vía del gluconeogénesis pudieran ser la causa de este fenómeno<sup>56</sup>; en los humanos la obesidad materna durante la gestación incrementa el riesgo de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer en su descendencia<sup>57</sup>, además, interesante notar que los hijos de madres obesas acumulan una mayor cantidad de tejido adiposo y desarrollan resistencia a la insulina desde el nacimiento<sup>58</sup>, otro estudio realizado en 3,074 madres obesas durante la gestación demostró que sus hijos presentaban obesidad e hipertensión arterial desde la niñez<sup>59,72</sup>, estas alteraciones observadas en la primera generación de hijos nacidos de madres obesas, también puede tener repercusiones en las siguientes generaciones dado que estudios animales han mostrado una mayor propensión a obesidad y síndrome metabólico en la segunda generación de animales expuestos a obesidad materna<sup>60</sup>; la hiperglicemia en la diabetes gestacional principalmente en el tercer trimestre del embarazo, conduce a hiperglicemia e hiperinsulinemia fetal lo que propicia un mayor crecimiento debido a acumulación de tejido adiposo<sup>61,62</sup>, la diabetes gestacional a largo plazo también afecta al hijo, en un estudio realizado entre jóvenes de 18 a 27 años, mostraron que tenían 2 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar obesidad y síndrome metabólico que mujeres nacidas de embarazos normales<sup>63</sup>, los factores exógenos son más importantes en etapas posteriores de la gestación tanto para el peso como para la talla fetal y este equilibrio entre influencias genéticas y exógenas (nutrición materna, factores placentarios) es controlado por las hormonas fetales<sup>66</sup>.

La posibilidad de crecimiento del feto en desarrollo en condiciones normales es determinada por factores genéticos propios del feto y por el ambiente uterino materno, este último depende del funcionamiento correcto de la línea de suministro placentario; la interferencia con esta línea, ya sea por aumento de la transferencia (glucosa) o anomalías vasculares (menor transferencia) causa inhibición o aceleración del crecimiento fetal, el peso del recién nacido está íntimamente ligado a la ganancia de peso durante el embarazo, por esta razón, la evaluación nutricional de la embarazada constituye una acción fundamental dentro del paquete básico de prestaciones que deben brindarse durante el período prenatal<sup>64</sup>; tradicionalmente se detecta al riesgo de dar a luz a bebés con peso igual o mayor de 4 kg, con la utilización de diversos normogramas que clasifican a las madres según su estado nutricional y así orientarlas para que lleven una nutrición adecuada durante el embarazo<sup>14,63-66</sup>, sin embargo, estas tablas son muy dispares entre sí y deben adecuarse a la realidad de la población gestante de un país o región; estos concluyen que el indicador más sensible de composición corporal y de obesidad materna es el IMC por lo cual el riesgo de macrosomía se va incrementado conforme aumenta del IMC de la madre, así, las mujeres obesas con IMC > 30 tienen en promedio 3 veces más riesgo de tener hijos macrosómicos, de igual manera la proporción de macrosómicos en mujeres obesas va



desde 8 al 17%<sup>2,5,68,69</sup>, la macrosomía es más frecuente en madres obesas que el resto de la población, independientemente que sean diabéticas o no, estos hallazgos son significativos<sup>1</sup>, por lo tanto mujeres con mayor IMC tienen mayor resistencia a la insulina por lo cual hay un aumento de la glucosa materna que condiciona una mayor secreción de insulina en el feto esto produce un recién nacido más grande, esta fisiopatología es más difícil de explicar en aquellos macrosómicos cuyas madres también son obesas que presentan un test de tolerancia a la glucosa normal, es decir el desarrollo de la macrosomía también se observa en mujeres obesas con glucosa normal, estos sugiere que existen otros mecanismos que promueven el excesivo crecimiento fetal<sup>1</sup>, como son el aumento de los triglicéridos ya que en las madres obesas se produce un aumento de transmisión de triglicéridos y ácidos grasos al feto gracias a la lipasa placentaria y a un incremento en el flujo de aminoácidos que puede estimular la hiperinsulinemia fetal incrementando la disponibilidad de glucosa para el transporte feto materno<sup>5</sup>; el excesivo incremento de peso materno aumenta el riesgo de macrosomía, donde el riesgo aumenta cuatro veces en gestantes que ganaban más de 15 kg durante el embarazo<sup>4</sup>. Estudios previos han demostrado que la ganancia de peso gestacional dentro de los rangos recomendados por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos es asociado con menor número de bebés macrosómicos<sup>70,71</sup>; está demostrado también que la ganancia de peso durante la segunda mitad del embarazo influye más en la macrosomía fetal que el peso previo de la madre antes del embarazo<sup>9</sup>, además se encontró que el consumo de proteínas y grasa de origen animal tiene una asociación con la ganancia de peso materno y el peso al nacer, mientras el consumo de carbohidratos está asociado inversamente al peso fetal<sup>73</sup>; la temporal tendencia en el incremento de peso al nacer y macrosomía no es enteramente debido al incremento en el IMC materno y obesidad materna, aunque parece ser la principal<sup>1</sup>, pero, también puede estar determinado por el peso al nacer de la madre que podría predecir el peso del recién nacido<sup>68</sup>, por otro lado, la mayor ganancia de peso previo al embarazo condiciona un mayor riesgo de bebés grandes para la edad gestacional<sup>74,75,105</sup>; la ganancia de peso durante el embarazo varía de acuerdo al país estudiado y al índice de masa corporal que tiene la paciente en promedio varía de 8 a 11 kg<sup>76-78</sup>; además, también existe una asociación con el recién nacido macrosómico que se incrementa con la edad materna<sup>4,68,70</sup>, ya que como sabemos, el incremento de IMC también está asociado con incremento de la edad materna<sup>3</sup>, es también necesario mencionar que a mayor talla materna mayor peso fetal, esta asociación es menos fuerte en el caso del padre<sup>79,80</sup> y hay estudios que por el contrario, la talla del padre no parece contribuir mucho al tamaño del recién nacido, por otra parte en cuanto al sexo del recién nacido es el masculino el que está más asociado a macrosomía<sup>81,9,80</sup>, otros autores no encuentran diferencias significativas<sup>1,3</sup>.

En cuanto a las complicaciones fetales, el recién nacido macrosómico presenta una serie de riesgos a corto plazo como el aumento de frecuencia de complicaciones obstétricas como distocia de hombros, laceración perineal, nacimiento por cesárea, riesgo de parálisis braquial, asfixia, hemorragia cerebral del recién nacido, mayor riesgo de hipoglicemia y defectos al nacimiento<sup>3</sup>, además una ganancia excesiva de peso y un mayor IMC en la madre aumenta la tasa de cesárea en forma significativa<sup>2-5,9,74,77,82</sup>, además existe un el incremento de depósito de grasas en tejidos blandos de la pelvis, mayor aumento de riesgo de hemorragia posparto por haber una mayor área de implantación de la placenta<sup>5,69</sup>; el factor genético o de una “herencia cultural” por transmisión de modelos y patrones de alimentación poco saludables, son los causantes de la obesidad materna, es difícil de diferenciarlos entre sí, lo más probable es que sea una mezcla de factores, donde las conductas alimentarias familiares parecen ser las más relevantes<sup>83</sup>.

Las arterias uterinas se originan en la arteria ilíaca interna, alcanzan el útero en el cuello uterino, donde describen un cayado ascendente; poco antes de llegar a éste se desprenden las ramas terminales vésico vaginales, que son las responsables de la irrigación de la vejiga y la vagina, y la arteria cérvico vaginal, destinada a la porción inferior del cuello uterino y a la pared anterolateral de la vagina, luego ascienden por el borde lateral del útero y en su recorrido se forman las arterias arcuatas, una rama para el ligamento redondo y otra para la arteria retrógrada del fondo, que se anastomosa con la contralateral<sup>84,85</sup>. Su tronco tiene un recorrido tortuoso muy evidente en las multíparas, quizá por las modificaciones de la involución puerperal o por la intensificación de su morfología original. luego las arterias arcuatas se desprenden de cada arteria uterina y se dividen en dos ramas, éstas se dirigen hacia la cara anterior y posterior del útero, respectivamente, para anastomosarse con la contralateral y formar un anillo vascular que rodee totalmente al útero, trascurriendo en la unión de los dos tercios internos con el tercio externo del miometrio, desde este circuito vascular, se separan pequeñas ramas centrífugas que se dirigen hacia la serosa uterina, y las arterias radiales, hacia el endometrio, una vez que lo alcanzan, dan origen a las arterias basales y a las espiraladas<sup>grafico2</sup>; en los humanos, la placentación es hemocorial en la cual la sangre materna conecta directamente con el trofoblasto o corion, es decir sin endotelio<sup>86,87</sup>, en las mujeres pre eclámpicas ocurre una inhibición patológica del paso del trofoblasto intersticial perivascular hacia el endovascular de las arterias espirales, se debe a la fusión prematura del trofoblasto intersticial perivascular en células gigantes y su consiguiente aumento, esto conduce a la ausencia de trofoblasto endovascular en las células espirales miometriales en las mujeres preeclámpicas<sup>88,89,91</sup>; la progresión de la invasión endovascular de la decidua al miometrio es un proceso que ocurre en dos oleadas, que se llaman decidual y miometrial, respectivamente, con una pausa temporal

entre ellas, este concepto se originó de estudios de muestras de histerectomías a edades gestacionales conocidas con la placenta in situ, permitiendo una estimación confiable de la profundidad de la invasión<sup>89</sup>, es por eso que se determinó que la etapa decidual más precoz en aparecer es a las 10 semanas (llenado endovascular completo de las arterias espirales deciduales), mientras que la etapa miometrial, la aparición más precoz ocurrió a las 15 semanas (migración profunda más allá del miometrio superficial), es decir que existe por lo menos cinco semanas de latencia en estas dos fases<sup>92</sup>, la invasión del trofoblasto hacia la parte miometrial de las arterias espirales esta potenciado por el incremento de las concentraciones de oxígeno placentario y del crecimiento sostenido del flujo útero placentario<sup>93-95</sup>, estos actúan como iniciadores de la segunda oleada de invasión, el aumento de las concentraciones placentarias de oxígeno en el embarazo temprano coincide con la decidualización de los segmentos miometriales de las arterias espirales; la alteración de la remodelación de estos vasos podría prevenir o retardar este incremento temprano del flujo y aumento del oxígeno y, por lo tanto, inhibir o retrasar la segunda oleada de invasión; la invasión de trofoblasto endovascular e intersticial comienza en el centro de la placenta<sup>96</sup>; el periodo de la invasión profunda, que inicia a las 15 semanas luego del cual progresa lateralmente para incluir arterias espirales adicionales hacia la semana 18, este proceso puede finalmente determinar el funcionamiento óptimo de la placenta<sup>97</sup>; en los embarazos normales a término, la mayoría de las arterias espirales son completamente remodeladas, lo cual implica que la mayoría de las arterias laterales es invadida progresivamente en el transcurso del segundo trimestre, el flujo de sangre materna a la placenta alcanza su máxima capacidad aproximadamente hacia las 20 semanas; la formación del trofoblasto endovascular activa la aparición de la “remodelación” de las arterias espirales, esto en forma típica afecta los depósitos de material fibrinoide amorfo que reemplaza el músculo liso vascular original, junto con una pérdida completa de la lámina elástica<sup>98-100</sup>, en los embarazos normales, durante el tercer trimestre, en la mayoría de las arterias espirales se observa la remodelación completa de toda la circunferencia de la pared del vaso, pero en condiciones anormales, el inicio de la remodelación puede no ser completa<sup>101</sup>, la remodelación completa implica la desaparición total del músculo liso vascular lo cual evita la vasoconstricción y la remoción de la lámina elástica que evitaría el reacomodo del vaso después de la dilatación, es decir todo a favor de una vasodilatación constante, ininterrumpido con un aporte constante de oxígeno a la placenta, sin embargo pareciera que esto no es así ya que en los monos Rhesus se ha demostrado que la sangre materna es llevada al espacio intervelloso por chorros intermitentes que salen de arterias espirales separadas y en momentos diferentes, este fenómeno se debería a la fuerza de las arterias radiales de paredes gruesas y porciones proximales de las arterias espirales, las cuales, en el mono

Rhesus, no están completamente remodeladas<sup>102</sup>, en los humanos se piensa que es igual, este hecho se observa frecuentemente al tomar las ecografías de placenta donde se aprecia el chorro intermitente; todo esto se manifiesta en una notoria disminución de la resistencia periférica que se reflejará en las formas de onda de velocidades de flujo de las arterias espirales, arcuatas y uterinas; en las arterias espirales los cambios se aprecian tempranamente, a partir de la cuarta y hacia la séptima semana puede detectarse una caída de la resistencia en estas arterias, la forma de la onda de velocidad de flujo de la arteria uterina es única, se distingue por flujo continuo durante la diástole y alta velocidad al final de la misma, si el flujo al final de la diástole no aumenta o si se detecta una escotadura (*notch*), existe un riesgo elevado de que se restrinja el crecimiento del feto, por el otro lado cuando hay una marcada vasodilatación condiciona un bebe con sobre peso<sup>10-12</sup>, por lo cual se ha sugerido que los estudios Doppler de la arteria uterina se deben realizar se forma temprana en el embarazo como prueba de tamizaje<sup>39</sup>; la velocidad de flujo sanguíneo uterino aumenta progresivamente durante la gestación y esto es enteramente el resultado de un aumento del área (de sección transversa) del lecho vascular uterino, esta situación de hipoxia del espacio intervelloso se traduciría potencialmente en cambios hemodinámicos e histológicos placentarios como: vascularización anormal de vellosidades terciarias, áreas de isquemia, infarto y aterosclerosis; el aumento consiguiente de los índices umbilico-placentarios y la hipoxia asociada explican una serie de ajustes cardiovasculares fetales; el principal fenómeno a nivel fetal está relacionado con cambios regionales en la resistencia vascular de diferentes órganos, durante la hipoxia fetal se produce una redistribución del flujo sanguíneo en favor de cerebro, miocardio y suprarrenales, a expensas de territorio pulmonar, renal, esplácnico, muscular y piel, paralelamente existe un privilegio de circuitos intrafetales (extra e intracardiacos) de mayor velocidad y oxigenación, también destinados a un mayor aporte cerebral de oxígeno (conducto venoso-foramen oval-conducto arterioso)<sup>109</sup>.

## 2.4 FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuál es el punto de corte más adecuado del IP promedio de las uterinas tomado entre las 11 a 14 semanas y entre las 20 a 26 semanas de gestación que mejor predice macrosomía neonatal?

## 2.5 HIPOTESIS

El Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas tomado entre las 11 a 14 semanas y 20 a 26 semanas es un buen predictor de macrosomía neonatal

## 2.6 OBJETIVO GENERAL

Determinar el punto de corte más adecuado del IP promedio de las arterias uterinas tomadas entre las 11 a 14 semanas y 20 a 26 semanas para predecir macrosomía neonatal en recién nacidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal entre el periodo 2011 a 2014

## 2.7 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la correlación entre el IP promedio de las arterias uterinas tomadas entre las 11 a 14 semanas con el peso del recién nacido
- Determinar la correlación entre el IP promedio de las arterias uterinas tomadas entre las 20 a 26 semanas con el peso del recién nacido

## CAPITULO III: METODOLOGIA

**Tipo de Investigación: según la tendencia o enfoque:** Investigación cuantitativa, **según la orientación o finalidad:** Investigación clínica. **Diseño de la investigación:** Observacional, prospectivo, longitudinal, Analítico. **Nivel de la investigación:** Correlacional. **Tipo de Estudio:** Prospectivo, Longitudinal, Analítico. **Diseño:** Se realizó un estudio analítico, prospectivo en la cual se tomó la ecografía obstétrica Doppler de las arterias uterinas entre las 11 a 14 semanas, se midió la biometría fetal y se evaluó su morfología, cuando se verificó su bienestar fetal adecuado se le tomó el doppler de las arterias uterinas, específicamente su Índice de Pulsatilidad promedio, posteriormente se hizo el mismo procedimiento entre las 20 a 26 semanas, se esperó que nacieran los bebés se procedió a verificar y clasificar su peso en cinco grupos al nacer los cuales son: mayor o igual de 3,600 gramos, mayor o igual de 3,800 gramos, mayor o igual al 4,000 gramos, mayor o igual a 4,200 gramos y el último grupo mayor o igual de 4,400 gramos; se procedió a recolectar datos de la gestante así como del neonato, posteriormente se correlacionó el Doppler promedio de las uterinas con el peso neonatal mediante la prueba de Pearson luego se estableció la significancia estadística con la prueba de  $\chi^2$ , para la determinación de las pruebas de hipótesis se procedió a realizar un odds ratio con su respectivo intervalo de confianza, correlación de dos variables dependientes, así como la curva ROC para encontrar el punto de corte ideal, luego se procedió a calcular la sensibilidad, la especificidad y la tasa de falsos positivos para establecer la validez de la prueba. **Población:** Gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal y controladas, con parto, puerperio y recién nacido atendidos

en la institución que cumplan los siguientes criterios de selección. **Criterios de inclusión:** Gestantes con controles prenatales en nuestra institución, feto único, Parto de feto vivo, Feto sin malformaciones, que se hayan tomado la ecografía entre las 11 a 14 semanas y/o entre las 20 a 26 semanas del embarazo. **Criterios de Exclusión para las expuestas:** Más de 14 semanas al momento de la captación, gestante que no recuerden su fecha de última menstruación. **Tiempo:** Desde enero del 2011 hasta diciembre del 2014. **Unidad de Análisis:** Gestante atendida en el Instituto Nacional Materno Perinatal. **Unidad de Muestreo:** Historia Clínica Perinatal. **Tamaño de la muestra:** Todas las gestantes que acudieron al servicio de medicina fetal. **Tipo de muestreo:** No probabilística por conveniencia. **Variable dependiente** (consecuencia): Macrosomía neonatal. **Variable independiente** (causa): Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas. **Variable interviniente** (participa con la independiente): Edad gestacional 11 a 14 semanas y 20 a 26 semanas. **Método:** Método Causal Comparativo. **Técnica:** Observación documental. **Instrumento de recolección de datos:** Formulario para llenar datos maternos y neonatales. **Plan de Tabulación y análisis:** Se utilizó la prueba de correlación para muestras independientes, posteriormente se procede a sacar las curvas ROC para encontrar los puntos de corte y el área bajo la curva, para darle más fuerza al estudio se procedió paralelamente a sacar el OR y sus intervalos de confianza, posteriormente se comparó la curva ROC con el OR encontrándose convergencia en los puntos de corte. **Plan de Análisis:** el estudio se realizó en el servicio de medicina fetal en pacientes que tengan su control Doppler entre las semanas 11 y 14 o entre las 20 y 26 semanas. Según reportes institucionales y en base a estudios previos, la población estará conformada por 3,883 gestantes para el periodo de estudio planteado, luego se excluyó a 650 pacientes debido a que presentaban en su informe ecográfico alguna patología fetal, placentaria, del líquido amniótico del doppler o cuyos bebés no nacieran en la institución quedando un total de 3,233 gestantes, de los cuales a 929 se les tomó la ecografía Doppler entre las 11 a 14 semanas y 2304 entre las 20 a 26 semanas. Los pesos de los recién nacidos fueron tomados de las historias clínicas neonatales y se definieron como macrosomía a los recién nacidos con un peso mayor o igual a 4000 gramos; el doppler promedio de las arterias uterinas se obtuvo de los informes de ecografía realizados en la Unidad de Medicina Fetal; los datos fueron verificados mediante la revisión de múltiples registros de la Institución; se procedió a la confección de una base de datos, conformada por una matriz estructurada en el programa Excel y se exportó la base de datos al programa SPSS versión 22 para su análisis, posteriormente se correlacionó los Doppler hallados con el peso del neonato al nacer que fueron clasificados por conveniencia en 3,600,3,800,4,000,4,200 y 4400 gramos, se estableció una correlación entre el Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas y el peso fetal considerado para comparación en cada uno de estos

grupos, encontrándose una correlación adecuada e inversamente proporcional, a mayor peso menor Índice de Pulsatilidad. **Etapas de Captación:** Las pacientes fueron captadas durante el primer trimestre de embarazo cuando acudan al servicio de ecografía del Instituto Especializado Materno Perinatal entre enero del 2011 a diciembre del 2014. Se cumplió con los criterios de inclusión y exclusión. **Técnica de medición de la madre:** Las pacientes una vez captadas se centralizaron en un consultorio asignado por el INMP para su seguimiento durante todo el periodo de la gestación, la técnica para evaluar las arterias uterinas es mediante ultrasonografía doppler por vía trans abdominal, esta exploración se realiza en dos etapas de la gestación, la primera entre las 11 a las 14 semanas y entre las 20 a 26 semanas, el transductor se ubica en el borde del útero, en la fosa ilíaca, a la altura de la unión del cuello uterino con el cuerpo uterino, a nivel de la espina isquiática se realiza un barrido de afuera hacia adentro, por el cual se observa la arteria uterina en trayecto ascendente y oblicuo cuando se cruza con los vasos ilíacos de mayor calibre<sup>103</sup>, en ocasiones se puede reconocer muy claramente el característico trayecto tortuoso de la arteria uterina; el doppler de la arteria uterina se utiliza para establecer el riesgo de padecer algunas enfermedades como la restricción del crecimiento intrauterino, la pre eclampsia<sup>103,104</sup> y el sobre peso fetal<sup>10</sup>, no evalúa la salud fetal ni determina el establecimiento de conductas obstétricas<sup>39</sup>; el doppler de las uterinas se mide en función al índice de pulsatilidad, en condiciones normales el comportamiento de este índice es alto al inicio del embarazo y progresivamente baja la resistencia conforme avanza la edad gestacional, además se utiliza el promedio del IP de las dos uterinas, esto ya está estandarizado según diversos autores<sup>103,104</sup>, Las medidas fueron anotadas en el instrumento de recolección de datos. **Técnica de medición del recién nacido:** Se usó una balanza calibrada diariamente para la medición del peso neonatal. **Procesamiento de Datos:** Programa Estadístico utilizado para efectuar el análisis y procesamiento de los datos: SPSS, Excel; se realizó los siguientes pasos: clasificación los datos por medio de categorías, revisión crítica de los datos recolectados, establecimiento de un orden o jerarquía entre ellas, análisis y señalamiento de la existencia o inexistencia de relaciones entre los datos, detalle el método analítico a utilizar acorde con el diseño de estudio inicial y presentación de tabla de resultados esperados

## CAPITULO IV: RESULTADOS

Cuadro 1

Correlación entre el doppler de las uterinas y el peso fetal

semanas	Índice de Pulsatili dad	$\geq 3600$ gr	$\geq 3,800$ gr	$\geq 4,000$ gr	$\geq 4,200$ gr	$\geq 4,400$ gr
11 a 14	$\leq 1.16$	1.1(0.8-1.4)	1.4(0.9-2.0)	1.9(1.2-3.1)	2.6(1.3-5.3)	2.9(1.1-7.7)
	$\leq 1.25$	1.2(0.9-1.7)	1.5(1.0-2.1)	2.0(1.2-3.2)	2.5(2.0-5.0)	3.5(1.3-9.2)
	$\leq 1.32$	1.3(1.0-1.7)	1.4(1.0-2.0)	1.6(1.1-2.6)	2.0(1.0-3.9)	2.8(1.1-7.3)
	$\leq 1.39$	1.5(1.1-2.0)	1.5(1.1-2.2)	1.6(1.0-2.6)	2.0(1.0-3.9)	2.8(1.0-7.4)
	$\leq 1.5$	1.4(1.1-1.9)	1.5(1.1-2.1)	1.7(1.0-2.6)	1.8(0.9-3.5)	3.3(1.2-9.6)
20 a 26	$\leq 0.71$	1.6(1.3-1.9)	1.7(1.3-2.1)	1.7(1.2-2.3)	1.5(0.9-2.4)	1.4(0.7-2.8)
	$\leq 0.75$	1.6(1.3-1.9)	1.7(1.3-2.1)	1.6(1.2-2.2)	1.5(0.9-2.3)	1.8(0.9-3.4)
	$\leq 0.77$	1.5(1.3-1.8)	1.7(1.3-2.1)	1.6(1.2-2.1)	1.4(0.9-2.2)	1.7(0.9-3.2)
	$\leq 0.80$	1.4(1.2-1.7)	1.6(1.3-1.9)	1.4(1.1-1.8)	1.3(0.8-2.0)	1.5(0.8-2.8)
	$\leq 0.83$	1.4(1.2-1.7)	1.5(1.2-1.9)	1.3(1.0-1.8)	1.5(1.0-2.3)	1.6(0.8-3.0)

Cuadro 2

Categorización de las probabilidades de ocurrencia de la macrosomía neonatal

Categoría	Probabilidad de que ocurra el evento	OR
0	No	$< 1$
I	Si débil	$\geq 1$ y $< 1.5$
II	Si moderado	$\geq 1.5$ y $> 2$
III	Si fuerte	$\geq 2.0$ y $> 2.4$
IV	Si muy fuerte	$\geq 2.5$

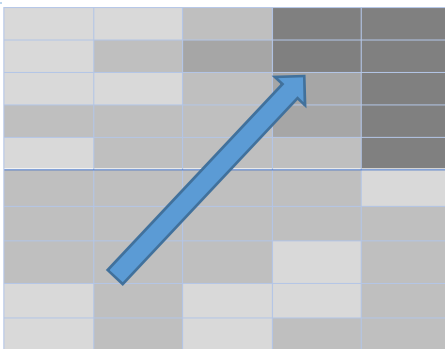
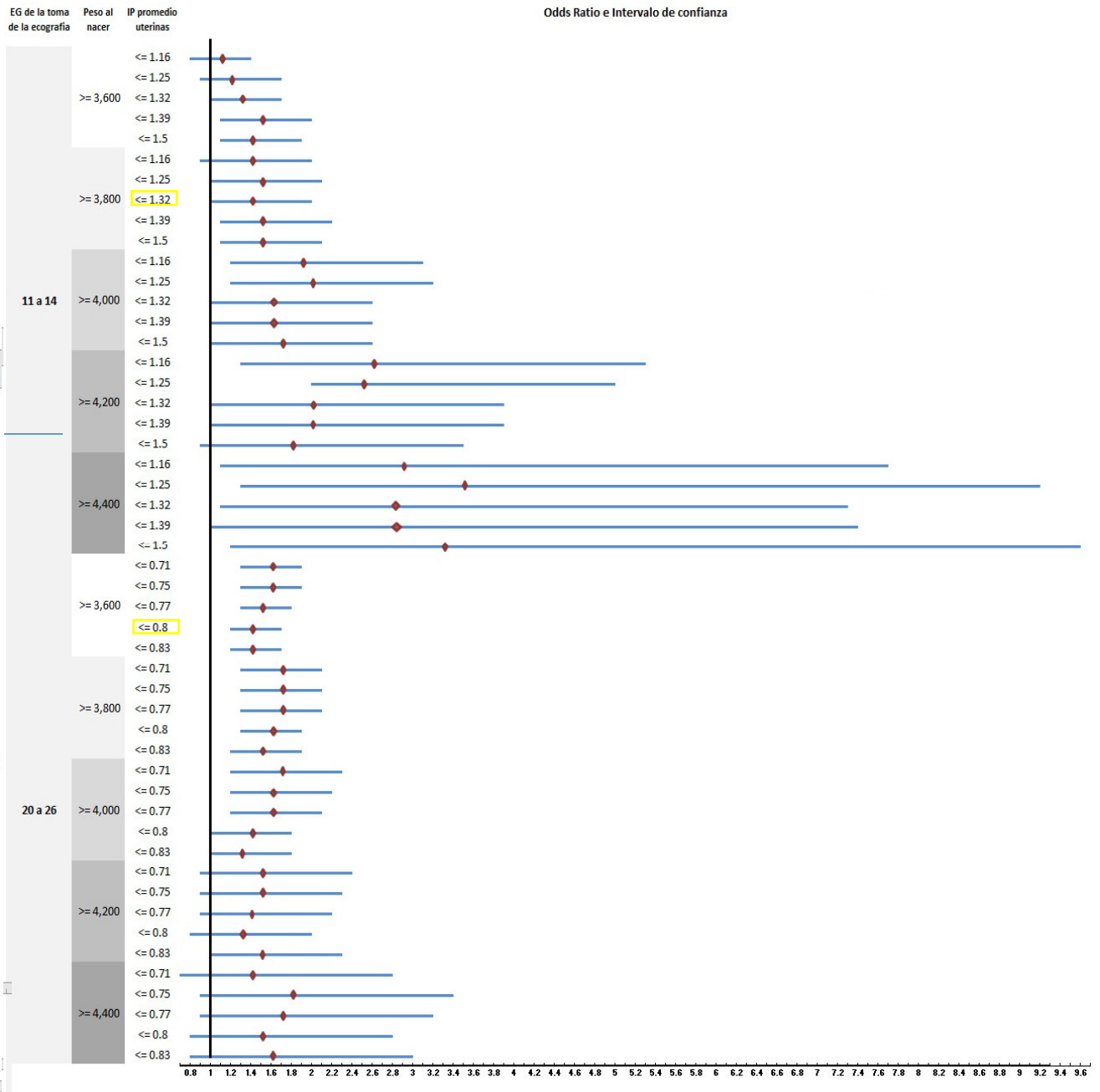




Grafico 1

OR con sus intervalos de confianza, en correlación con el doppler de las uterinas y el peso fetal



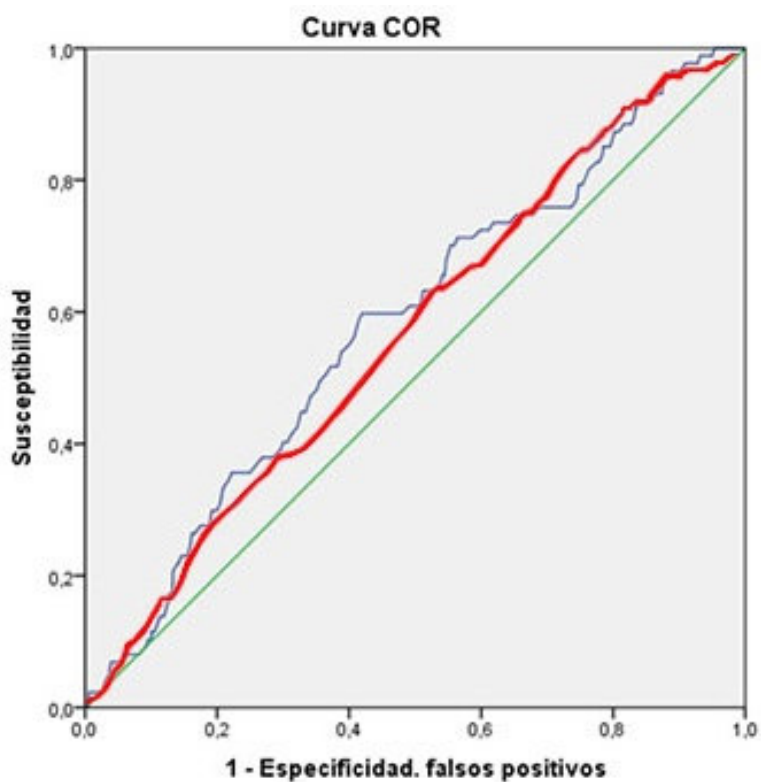
Cuadro 3

Coordenadas de la curva ROC para peso mayor o igual a 4,000 gramos

Semanas	Area	Positivo si ≤	Sensibilidad	Falsos positivos	OR	IC	Categoría
11 a 14	0.58	1.16	0.3	0.2	2.1	1.3-3.3	III
		1.25	0.3	0.2	2.0	1.3-3.2	II
		1.32	0.4	0.2	1.7	1.1-2.7	II
		1.39	0.4	0.3	1.8	1.2-2.8	II
		1.50	0.5	0.4	1.9	1.2-2.9	II
20 a 26	0.57	0.71	0.26	0.18	1.6	1.2-2.2	II
		0.75	0.26	0.20	1.5	1.1-2.0	II
		0.77	0.26	0.20	1.5	1.1-2.0	II
		0.80	0.26	0.20	1.3	1.1-1.7	I
		0.83	0.30	0.33	1.3	1.0-1.8	I

Grafico 2

Comportamiento de la curva 11 a 14 semanas(azul), 20 a 26 semanas(rojo)



## **CAPITULO V: DISCUSION, CONCLUSION, RECOMEDACION**

### **5.1 DISCUSION**

Los recién nacidos macrosómicos absolutos equivalen al 9% del total de la población estudiada, en comparación con los nacidos hace 20 años la población de macrosómicos ha aumentado de un 6% a un 9% en la actualidad <sup>anexo1</sup>, este cambio epidemiológico va en correlación con diversos estudios a nivel mundial <sup>7,8,22</sup>, si lo comparamos por los cuatro lustros, vemos que ha ido aumentando progresivamente de 6.4%, 7.3%, 7.5% hasta un 8,6% en el último lustro, si lo comparamos por las dos décadas ha pasado de 6.9% a 8.1%, es decir, se aprecia claramente que la frecuencia de niños macrosómicos ha aumentado sustancialmente <sup>110</sup>, este fenómeno también ocurre en otros países como los Estados Unidos <sup>111</sup>; la mortalidad perinatal relacionada con un feto grande es decir por encima del percentil 90 es mayor que la de los de tamaño normal <sup>7</sup>, en este grupo están los de origen genético que puede llegar al 70% y los que pueden considerarse anormalmente grandes que abarca el 30% de los lactantes, es decir, un neonato que se encuentra por arriba del percentil 90 o más de más de 4,000 gramos al nacer puede ser normal (genético) <sup>83</sup>, en tanto que en embarazos complicados por diabetes u obesidad materna pueden desarrollar un recién nacido anormalmente grande y tener malas consecuencias, como traumatismos en el parto, así como de complicaciones metabólicas y respiratorias del recién nacido <sup>3</sup>, es por eso que hemos intentado idear un método que nos ayude a predecir la macrosomía antes de que se produzca, de tal manera que se haga una intervención en aquellas pacientes donde exista ese riesgo y se minimice o controle la ganancia de peso con un programa de nutrición adecuado, este programa escapa a nuestro estudio y estará dentro de nuestras recomendaciones; hemos apreciado además que el peso promedio en los recién nacidos macrosómicos fue de 4,233 gr y el de los no macrosómicos fue de 3,339 gr, donde podemos manifestar que existe 2.1 veces más probabilidad que el feto con más de 4 Kg nazca por cesárea que por parto vaginal, además de que existe 1.3 veces más probabilidad de que un feto con más de 4 Kg sea masculino que femenino, en cuanto a la talla apreciamos también diferencias ya que en los recién nacidos macrosómicos fue de 52.5 cm y de los no macrosómicos de 50.1 cm, así mismo el perímetro cefálico en los recién nacidos macrosómicos fue de 35.5 cm y en los no macrosómicos de 34.3 cm, hemos apreciado también que el porcentaje de bebés macrosómicos por edad gestacional vale decir 37, 38, 39 y 40 semanas, es muy superior al porcentaje de bebés macrosómicos por valor absoluto (mayor o igual de 4 Kg), mientras que en el primero hay un porcentaje de bebés macrosómicos de un 14,9% <sup>anexo5</sup> en promedio, en la segunda clasificación clásica está

alrededor del 9% [anexo1](#), en este sentido hay una diferencia notoria que nos plantea dos posibilidades: o estamos sobrevalorando el número de recién nacidos macrosómicos cuando lo calculamos por edad gestacional o el cálculo de recién nacido macrosómico en forma absoluta está infravalorando los casos, en cuanto a la sobrevaloración por cálculo de macrosomía de acuerdo a la edad gestacional utilizamos las tablas de Ticono<sup>90</sup>, donde para las 37 semanas el percentil 95 por encima del cual se considera macrosómico es de 3,480 gr, para 38 semanas es de 3,655 gramos, para 39 semanas es de 3,810 gr y para 40 semanas es de 3,930 gramos [anexo5](#), además es necesario mencionar que no se ha separado por sexo del recién nacido, tampoco se ha tomado en cuenta si son macrosómicos patológicos o macrosómicos genéticamente predispuestos, talvez esta última separación en dos grupos sea la principal variable a controlar.

Cuando asociamos la toma del doppler de las uterinas entre las 11 a 14 semanas y entre las 20 a 26 semanas con el peso al nacer, apreciamos una correlación positiva con el método de Pearson siendo significativo en ambos grupos [anexo6](#), esta conclusión es lógica ya que a mayor vasodilatación menor índice de pulsatilidad del doppler de las arterias uterinas, mayor pasaje de la sangre a la placenta y por lo tanto mayor ingreso de nutrientes al feto que condiciona un bebe macrosómico<sup>93-95</sup>, esta relación es más fuerte cuando se toma entre las 11 a 14 semanas que entre las 20 a 26 semanas, nosotros pensábamos que era al revés ya que se suponía que la relación era más fuerte en este último grupo, pues nuestro trabajo menciona todo lo contrario, esto nos obliga a pensar que existe un factor interviniente mucho más fuerte que enmascara la relación entre las 20 a las 26 semanas, haciendo que a esta edad los valores no sean tan confiables y nos obligan a buscar otros predictores de macrosomía, ese factor interviniente aún no está presente entre las 11 a 14 semanas. Por lo tanto, podemos inferir que a menor edad gestacional de toma del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es más fuerte la probabilidad de que pueda predecir mayor peso fetal<sup>10-12</sup>.

**En el cuadro 1**, el grupo entre las 11 a 14 semanas encontramos lo siguiente: cuando el Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es menor o igual a 1.32 predice pesos fetales mayores o iguales a 4,000 gr, con una probabilidad de 1.6 y con una precisión que fluctúa entre tomado entre 1.1 y 2.6, y esta probabilidad y precisión aumenta conforme él bebe tiene más peso al nacer como apreciamos en el cuadro 1 con una significación estadística de 0.056 para la prueba de chi cuadrado; Para las 20 a 26 semanas con un punto de corte menor o igual a 0.80 del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas, se encontró una probabilidad de 1.4 veces de que el recién nacido sea macrosómico con una precisión que fluctúa entre 1.1 a 1.8, con una significación estadística de 0.036 para la prueba de Chi-cuadrado; estos hechos nos

confirman que la asociación con mayor peso neonatal es más fuerte cuando el doppler es tomado a menor edad gestacional<sup>10-12</sup>

**En el cuadro 2**, es un complemento del cuadro 1, donde hemos visto por conveniente clasificar la fuerza de la asociación en relación a una escala de grises de tal manera que varía desde ninguna probabilidad en blanco hasta una extremadamente muy fuerte probabilidad de color mucho más oscuro, con esta clasificación coloreamos los OR y nos arroja un espectro de grises; en correlación con lo descrito en el cuadro 1, en el cual evaluamos que el Índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas más adecuado para predecir macrosomía es cuando es menor o igual a 1.32 para las 11 a 14 semanas; en ese mismo sentido para las 20 a 26 semanas el valor del Índice de pulsatilidad promedio de las uterinas más adecuado es cuando es menor o igual a 0.80; se aprecia con más claridad que las celdas más oscuras se orientan hacia la izquierda y hacia arriba del cuadro, conforme se aprecia en la flecha, es decir mejor predicción de mayor peso neonatal a menor edad gestacional de tomado el Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas.

**En el gráfico 1** apreciamos que para las 11 a 14 semanas: existe correlación a menor Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas mayor peso neonatal y a menor edad gestacional de la toma del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas mayor peso del recién nacido, en todos los grupos de casos y control hubo asociación sin embargo hemos escogido el punto de corte menor o igual a 1.32 puesto que es el que más se correlaciona con las coordenadas de la curva ROC, que explicamos líneas abajo, es por eso que cuando se toma la ecografía doppler de las arterias uterinas entre las 11 a 14 semanas y haciendo un punto de corte menor o igual a 1.32, se encontró una probabilidad de 1.6 veces de que el recién nacido tenga un peso mayor o igual a 4 Kg ( macrosómico absoluto), con una significación estadística de 0.056 para la prueba de Chi-cuadrado y para las 20 a 26 semanas con un punto de corte menor o igual a 0.80, se encontró una probabilidad de 1.4 veces de que el recién nacido tenga un peso mayor o igual a 4 Kg con una significación estadística de 0.036 para la prueba de Chi-cuadrado. Para las 20 a 26 semanas, esta correlación pierde fuerza a medida que aumenta el peso fetal y podemos afirmar que no existe correlación con pesos mayores de 4,200 gramos conforme se puede apreciar en el gráfico, a pesar de que hay muchas más muestra con respecto a las 11 a 14 semanas y es mucho más fácil tomar el doppler de las uterinas a esta edad gestacional, esto nos quiere decir que existen otros factores que influyen en el peso fetal o que el doppler tomado a esa edad carecería de correlación para mayor peso fetal especialmente en fetos de más de 4,200 gramos, sin embargo hemos escogido el punto de corte menor o igual a 0.80 ya que es el mejor que se correlaciona con la curva ROC, por lo tanto podemos afirmar que a menor edad

gestacional de toma del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es más fuerte la probabilidad de que pueda predecir mayor peso fetal, cuando el doppler es tomado a edades menores hay más uniformidad en los resultados, cuando lo tomamos entre las 20 a 26 semanas es más variable los resultados; por lo tanto para las 11 a 14 semanas, cuando el Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es menor a 1.32 es más fuerte la probabilidad de un recién nacido de más peso; entre las 20 a 26 semanas: no es clara esta relación. Podemos afirmar también que tomar la ecografía doppler entre las 11 a 14 semanas es mejor que tomarla entre las 20 a 26 semanas ya que en este último grupo el doppler influye menos en el peso neonatal.

**En el cuadro 3** apreciamos las coordenadas de la curva ROC, en la que el Índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas más adecuado para predecir macrosomía es cuando es menor o igual a 1.32 para las 11 a 14 semanas, donde las coordenadas de la curva ROC nos muestra una sensibilidad de sólo un 40% y una tasa de falsos positivos del 20%; en ese mismo sentido para las 20 a 26 semanas el valor del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas más adecuado es cuando es menor a 0.80, con una sensibilidad del 26% y una tasa de falsos positivos del 20%, hemos correlacionado además con las categorías mostradas en el cuadro 2, es decir estamos haciendo una comparación entre la curva ROC con el OR y sus respectivos intervalos de confianza, donde confirmamos que el mejor punto de corte a escoger del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es de menor a igual de 1.32 para las 11 a 14 semanas y menor o igual a 0.80 para las 20 a 26 semanas, obsérvese que para este último grupo ha quedado enmarcado dentro de la categoría I (probabilidad débil), mientras que para las 11 a 14 semanas en la categoría II (probabilidad moderada) conforme la clasificación del cuadro 2

**En el gráfico 2** apreciamos que al mostrar la curva ROC en gráfico tanto entre las 11 a 14 semanas en color azul y entre las 20 a 26 semanas en color rojo, podemos afirmar que si existe una correlación en ambos con macrosomía fetal pero que su sensibilidad es baja y su tasa de falsos positivos es alta.

Es extremadamente raro que haya un bebe macrosómico ( $\geq 4$  Kg ) con talla menor de 50 cm <sup>anexo 7</sup>, de igual manera cuando analizamos mayor o igual a 53 cm de talla neonatal la muestra es escasa por lo cual el intervalo de confianza es amplio, sin embargo deducimos que el OR es mayor, observamos que si existe una asociación con la talla, vale decir a menor Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas mayor talla neonatal, este fenómeno se observa tanto entre las 11 a 14 semanas como entre las 20 a 26 semanas como apreciamos en el anexo 7, así por ejemplo para una talla de 52 cms, el valor del IP adecuado cuando es tomado entre las 11 a 14 semanas es menor o igual 1 1.5, dando una probabilidad de que ocurra el evento de 2.8 con una precisión

que fluctúa entre 1.1 a 7.1, lo mismo ocurre para las 20 a 26 semanas el punto de corte adecuado es de menor o igual a 0.77, dando una probabilidad de que ocurra el evento de 2.1 y una precisión que fluctúa entre 1.1 a 4.0, en cuanto el sexo de neonato se aprecia que no está correlacionado con el doppler, vale decir no existen diferencias significativas en cuanto al sexo en bebés macrosómico, dicho de otra manera, el doppler de las uterinas predice igual la macrosomía así sea él bebe hombre o mujer

anexo7

## 5.2 CONCLUSIONES

Hubo un aumento del porcentaje de los recién nacidos macrosómicos sobre la población general pasando de un 6% a un 9 % en 20 años (1995-2015).

Cuando asociamos la toma del doppler de las uterinas entre las 11 a 14 semanas y entre las 20 a 26 semanas apreciamos una correlación positiva con el método de Pearson siendo significativo en ambos grupos por lo cual podemos afirmar que a menor edad gestacional de toma del Índice de Pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es más fuerte la probabilidad de que pueda predecir mayor peso fetal.

Para las 11 a 14 semanas con un punto de corte menor o igual a 1.32 del IP promedio de las uterinas, se encontró una probabilidad de 1.6 veces de que el recién nacido sea macrosómico, con una significación estadística de 0.056 para la prueba de Chi cuadrado, al realizar la curva ROC esta nos muestra una sensibilidad del 40% y una tasa de falsos positivos del 20%.

Para las 20 a 26 semanas con un punto de corte menor o igual a 0.80 del IP promedio de las uterinas, se encontró una probabilidad de 1.7 veces de que el recién nacido sea macrosómico con una significación estadística de 0.036 para la prueba de Chi-cuadrado, al realizar la curva ROC esta nos muestra una sensibilidad del 26% y una tasa de falsos positivos del 20%.

Al mostrar la curva ROC en gráfico tanto entre las 11 a 14 semanas en color azul y entre las 20 a 26 semanas en color rojo, podemos afirmar que si existe una correlación en ambos con macrosomía fetal pero que su sensibilidad es baja y su tasa de falsos positivos es alta, siendo mejor la toma de la ecografía entre las 11 a 14 semanas.

## 5.3 RECOMEDACIONES

No se ha realizado una verdadera separación entre los macrosómicos patológicos como los bebés de madres diabéticas con respecto a los macrosómicos genéticos, es decir de padres normalmente grandes, en un futuro estudio esta variable debe de ser controlada.

El porcentaje de macrosómicos con respecto a la población total calculado por su edad gestacional al nacer representan en promedio un 14.9%, mientras que el porcentaje de macrosómicos calculados por el peso mayor o igual a 4 kg es del 9%, existiendo una diferencia marcada, esta variación del porcentaje de macrosómicos se debe al método que se use para definir macrosómico. En concordancia con la primera recomendación, lo ideal es calcular el peso fetal por percentiles de acuerdo a su edad gestacional al nacimiento, para lo cual se deberían elaborar tablas propias, ya que depender de tablas con más de cinco años no es lo adecuado ya que el perfil epidemiológico de los recién nacidos cambia conforme pasan los años

Controlar variables confusoras que no han sido tomadas en cuenta y que influyen en el peso fetal como la diabetes gestacional, el hipotiroidismo, la obesidad, la ganancia excesiva materna en el último trimestre del embarazo, la talla materna, entre otros; esto permitirá mejorar la sensibilidad y bajar la tasa de falsos positivos, en el estudio la sensibilidad es baja y los falsos positivos son altos, lo cual indica que no es apta para diagnóstico aun, hay que mejorar la metodología; esto nos permitirá confirmar si verdaderamente tomar la ecografía entre las 11 a 14 semanas es mejor que a las 20 a 26 semanas como nos muestra aparentemente el presente trabajo

La ecografía Doppler entre las 11 a 14 semanas debería de hacerse por vía transvaginal por ser más sencilla aprovechando la toma de la ecografía genética, en el estudio se han mezclado dos técnicas una por vía abdominal y la otra por vía transvaginal, no se sabe si hay diferencias entre las técnicas en cuanto a los resultados, lo cual pudiera haber ocasionado sesgos profundos

Las pacientes detectadas con riesgo de que sus bebés padezcan macrosomía deben de pasar por un programa de nutrición que contribuya a controlar esta patología.

Sería interesante realizar un estudio comparando la ganancia de peso materno durante la segunda mitad del embarazo <sup>9</sup> con el presente estudio para ver quien tiene mayor fuerza de asociación para predecir macrosomía neonatal.

Finalmente, dentro del estudio Doppler de las uterinas se debe de incorporar de rutina la predicción de macrosomía, tan igual que lo usado actualmente para predecir la pre eclampsia y el RCIU, ya hemos demostrado con creces que detectar la macrosomía es tan importante como el RCIU, para evitar en ambos grupos complicaciones en el paciente como son por ejemplo las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), expresadas en la justificación de este estudio

La presente investigación pretende en el futuro contribuir a reforzar los programas de nutrición, además de servir como referencia para el diseño de políticas públicas y para



subrayar la importancia poderosa herramienta para predecir el riesgo de Macrosomía fetal se pueden implementar programas para controlar el peso materno en el INMP.

## CAPITULO VI: BIBLIOGRAFIA, ANEXOS

### 6.1 REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- 1.Savona-Ventura C, Gatt M. "Short-term obstetric outcomes in obese Maltese women." International Journal of Diabetes and Metabolism 2006; 14:88-91.  
[http://applications.emro.who.int/imemrf/Int\\_J\\_Diabetes\\_Metab/Int\\_J\\_Diabetes\\_Metab\\_2006\\_14\\_2\\_88\\_91.pdf](http://applications.emro.who.int/imemrf/Int_J_Diabetes_Metab/Int_J_Diabetes_Metab_2006_14_2_88_91.pdf)
- 2.Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. Am J Public Health 2001; 91:436-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1446581/pdf/11236410.pdf>
- 3.Callaway L, Prins J, Chang A, McIntyre H. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian population. MJA 2006; 184: 56-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411868>
- 4.Jensen DM, Ovesen P, Beck-Nielsen H. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in 481 obese glucose-tolerant women. Diabetes Care 2005; 28:2118-22. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGioV0tZZFvYtYS1OdTA>
- 5.Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. Int J Obesity 2001; 25: 1175-82. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London.
- 6.J Alborno, H Salinas. Morbilidad fetal asociada al parto en macrosómicos; análisis de 3981 nacimientos. Rev Chil Obst Ginecol 2005; 70(4):218-224. [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262005000400003&script=sci\\_arttext&lng=e](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262005000400003&script=sci_arttext&lng=e)
- 7.Ñañez L. Características del parto en la macrosomía fetal en el Instituto Especializado Materno Perinatal, Lima-Perú 2004; Tesis UNMS. [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1863/1/%C3%91a%C3%B1ez\\_al.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1863/1/%C3%91a%C3%B1ez_al.pdf)
- 8.Ticona M., Huanco A. Macrosomía fetal en el Perú. Prevalencia, factores de riesgo y resultados perinatales. Ciencia y Desarrollo 2005. <http://www.unibg.edu.pe/coin2/pdf/01011001306.pdf>
- 9.Limay A. La Ganancia de peso materno en el tercer trimestre influye más en la macrosomía neonatal independientemente del peso materno pre gestacional. Revista peruana de investigación materno perinatal 2016; volumen 5, página 3. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGiod0VaYlFcvUtczg>
- 10.Limay A, Valladares E, Camarena H, et al. Índice de pulsatilidad promedio del doppler de las arterias uterinas como predictor de macrosomía fetal. Revista peruana de investigación materno perinatal 2013; volumen 2, página 8. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGioWVixV29TUENWM1k>
- 11.Campbell S, Black R, Lees C, Armstrong V, Peacock J. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries: disappearance of abnormal waveforms and relation to birthweight and pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79 (8): 631-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949225>
- 12.Di Libertio G. Predicción de macrosomía fetal por medición ultrasonográfica de la circunferencia abdominal y resultados perinatales según vía de parto en el Hospital Ramón Rezola. Rev. Fac. Med. Hum 2011; 1(24): 24-30. <http://cybertesis.urp.edu.pe/handle/urp/248>
- 13.Stein Z, Susser M. Mental retardation in a national population of young men in the netherlands II. Prevalence of severe mental retardation. Am. J. Epidemiol. 1976; 104 (2): 159-169. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGioQXvzNS1wNGg1Z2z>
- 14.Cuentas M, Larrabure G. Estado nutricional de la gestante según los índices de Quetelet, Quetelet modificado y nomograma de Rosso. Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana 2002, número 7. <http://www.redalyc.org/pdf/717/71700707.pdf>
- 15.Bozkurt N, Başgül Yigiter A, Gokaslan H, Kavak ZN. Correlations of fetal-maternal outcomes and first trimester 3-D placental volume/3-D power Doppler calculations. Clin Exp Obstet Gynecol 2010; 37(1):26-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420276>
- 16.Naciones Unidas. Sexagésimo sexto período de sesiones. Proyecto de resolución presentado por el Presidente de la Asamblea General. Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles. NewYork 2011; [http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/66/L.1&referer=/english/&Lang=S](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1&referer=/english/&Lang=S)
- 17.Naciones Unidas. Asamblea General. Informe de síntesis del Secretario General sobre la agenda del desarrollo sostenible después del 2015. <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>  
<http://www.un.org/es/comun/docs/?symbol=A/RES/70/1>
- 18.Chan M. OMS. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149296/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_15.1\\_spa.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149296/1/WHO_NMH_NVI_15.1_spa.pdf?ua=1&ua=1)

- 19.OMS. Informe sobre proyecciones de la mortalidad y las causas de muerte, 2015 al 2030. Septiembre 2016.  
<https://malariaworld.org/blog/medigo-infographic-mortality-and-causes-death-2015-and-2030>
- 20.Bloom D, Cafiero E, Jané-Llopis E, et al. The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum 2011. [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Harvard\\_HE\\_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases\\_2011.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf)
- 21.Glassman A, Gaziano T, Bouillon C, et al. Confronting the chronic disease burden in Latin America and the Caribbean. Health Affairs 2010; 29(12):2142-8. <http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/03/ConfrontingTheChronicDiseaseBurdenInLatinAmericaAndTheCaribbean1.pdf>
- 22.OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. 2015 enero <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- 23.Barker D, Gluckman P, Godfrey K, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; Apr 10;341(8850):938-41. Review. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjodGVjWVhXTONCUUE>
- 24.Koupilová I, Leon D, Lithell H, Berglund L. Size at birth and hypertension in longitudinally followed 50-70-year-old men. Blood Press 1997; Jul;6(4):223-8. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjodGVjWVhXTON5ejQ>
- 25.Stein C, et al. Fetal growth and coronary heart disease in South India. The Lancet 1996; vol. 348, no 9037, p. 1269-1273  
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.472.3049&rep=rep1&type=pdf>
- 26.Samuelsson A, Matthews P, Argenton M, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. Hypertension 2008; Feb;51(2):383-92.  
<http://hyper.ahajournals.org/content/51/2/383.long>
- 27.Rogers I. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. International journal of obesity and related metabolic disorders: International journal of Obesity 2003; 27, 755-777.  
<http://www.nature.com/ijo/journal/v27/n7/full/0802316a.html>
- 28.Gluckman P, Hanson M. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science 2004; Sep 17;305(5691):1733-6. [http://www.missmerli.com/MissMerli.com/Parents\\_files/Gluckman%26Hanson\\_PrenatEfx%20copy.pdf](http://www.missmerli.com/MissMerli.com/Parents_files/Gluckman%26Hanson_PrenatEfx%20copy.pdf)
- 29.Catalano P, Ehrenberg H. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. BJOG. 2006 Oct;113(10):1126-33. Epub 2006; Jul 7. Review. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2006.00989.x/full>
- 30.Oken E, Gillman M. Fetal origins of obesity. Obesity a Research Journal 2003;11:496–506.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2003.69/full>
- 31.Curhan G, Cherton G, Willet W, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation 1996; 94:1310–15. <http://circ.ahajournals.org/content/94/6/1310.full>
- 32.Curhan G, Willett W, Rimm E, et al. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in U.S. men. Circulation 1996; 94:3246–50. <http://circ.ahajournals.org/content/94/12/3246.full>
- 33.Martorell R, Stein A, Schroeder D. Early nutrition and adiposity. J Nutr 2001;131:8745–805.  
<http://jn.nutrition.org/content/131/3/8745.long>
- 34.FitzGerald D, Drumm J. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. Br Med J 1977 Dec 3;2(6100):1450-1. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjodGVjWVhXTONCUUE>
- 35.Campbell S, Griffin D, Pearce J, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. The Lancet 1983; Volume 321, Issue 8326, 26 March, Pages 675-677. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjodGVjWVhXTONCUUE>
- 36.Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, et al. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for preeclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9:330-8.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.1997.09050330.x/pdf>
- 37.Espinoza J, Kim Y, Romero R, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. Am J Obstet Gynecol 2007; 196(4):326.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2190731/>
- 38.Papageorgiou A, Avgidou K, Nicolaidis K. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:441-9.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0960-7692.2001.00572.x/full>
- 39.Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. Developmental plasticity and human health. Nature 2004; Jul 22;430 (6998):419-21.  
<https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjodGVjWVhXTONCUUE>
- 40.Martínez de Villarreal L. Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta. Med Univer 2008; 10:108-13.  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/meduni/mu-2008/mu082i.pdf>
- 41.Vieau D. Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. World J Diabetes 2011; 2:116-33.  
<https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjodGVjWVhXTONCUUE>

42. Hall J. The importance of the fetal origin of adult disease for geneticists. *Clin Genet* 2007;72:67-72. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoc3I4YIJZTEVMVWs>
43. Bloomfield F. Epigenetic modifications may play a role in the developmental consequences of early life events. *J Neurodev Disord* 2011; 3:348-55. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoenIqMGdHakh5dE0>
44. Baker J, Olsen L, Sorensen T. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *New England journal of medicine* 200; vol. 357, no 23, p. 2329-2337. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa072515>
45. Barker D, Osmond C, Winter P, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*, 1989, vol. 334, no 8663, p. 577-580. [http://wphna.org/wp-content/uploads/2013/12/1989-09-09\\_Lancet\\_Barker\\_Margetts\\_et\\_al.pdf](http://wphna.org/wp-content/uploads/2013/12/1989-09-09_Lancet_Barker_Margetts_et_al.pdf)
46. Burge G, et al. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *British Journal of Nutrition*, 2007, vol. 97, no 06, p. 1036-1046. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211525/>
47. Vo T, Hardy D. Molecular mechanisms underlying the fetal programming of adult disease. *Journal of cell communication and signaling*, 2012, vol. 6, no 3, p. 139-153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211525/>
48. Ravelli G, Stein Z, Susser M. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *New England Journal of Medicine*, 1976, vol. 295, no 7, p. 349-353. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoVnRUNIVkd2tRdFE>
49. Vickers M, et al. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2000, vol. 279, no 1, p. E83-E87. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoLVbUVhRSHdzdXM>
50. Ozaki T, et al. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *The Journal of physiology*, 2001, vol. 530, no 1, p. 141-152. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7793.2001.0141m.x/full>
51. Ikenasio- Thorpe B, et al. Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression. *Journal of Endocrinology*, 2007, vol. 193, no 1, p. 31-37. <http://joe.endocrinology-journals.org/content/193/1/31.full>
52. Sedova L., Seda O., Kazdova L et al. Sucrose feeding during pregnancy and lactation elicits distinct metabolic response in offspring of an inbred genetic model of metabolic syndrome. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2007, 292, E1318-1324. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoWW9VUVFtbFkxNXc>
53. Rawana S, Clark K, Zhong S, et al. Low dose fructose ingestion during gestation and lactation affects carbohydrate metabolism in rat dams and their offspring. *The Journal of nutrition*, 1993, 123, 2158-2165. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoWDBpSHE2OE1QMXXM>
54. Chechi K, Cheema S. Maternal diet rich in saturated fats has deleterious effects on plasma lipids of mice. *Journal of clinical & experimental cardiology*, 2006, vol. 11, no 2, p. 129. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoTjM3Z1o4b3ZhQms>
55. Bruce K, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*, 2009, vol. 50, no 6, p. 1796-1808. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23205/full>
56. Mccurdy C, et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *The Journal of clinical investigation*, 2009, vol. 119, no 2, p. 323-335. <http://www.jci.org/articles/view/32661>
57. Thangaratinam S, Jolly K. Obesity in pregnancy: a review of reviews on the effectiveness of interventions. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 2010, vol. 117, no 11, p. 1309-1312. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2010.02670.x/full>
58. Catalano P, et al. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes care*, 2009, vol. 32, no 6, p. 1076-1080. <http://care.diabetesjournals.org/content/32/6/1076>
59. Gademan M, van Eijsden M, Roseboom T, et al. Maternal prepregnancy body mass index and their children's blood pressure and resting cardiac autonomic balance at age 5 to 6 years. *Hypertension*, 2013, 62, 641-647.
60. King V, et al. Maternal obesity has little effect on the immediate offspring but impacts on the next generation. *Endocrinology*, 2013, vol. 154, no 7, p. 2514-2524. <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/en.2013-1013>
61. Gilmartin A, Ural S, Repke J. Gestational diabetes mellitus. *Reviews in obstetrics & gynecology*, 2007, vol. 1, no 3, p. 129-134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582643/>
62. Peuchant E, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clinical biochemistry*, 2004, vol. 37, no 4, p. 293-298. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoMmlDV2pzQzNJazQ>
63. Green J, et al. Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1990, vol. 163, no 1, p. 86-92. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoZ29Xck1od3k0c3M>
64. Mardones S, et al. Desarrollo de una curva patrón de incrementos ponderales para la embarazada. *Rev. Med. Chile*, 1997, vol. 125, no 12, p. 1437-48. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoTWFicmpPZEudk>
65. Atalah E, et al. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev. Med. Chile*, 1997, vol. 125, no 12, p. 1429-36. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoQW9ReGVSeIAwc0k>

66. Mardones F. Evolución de la antropometría materna y del peso de nacimiento en Chile, 1987-2000. Revista chilena de nutrición, 2003, vol. 30, no 2, p. 122-131. [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182003000200006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182003000200006&script=sci_arttext)
67. IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight gain during pregnancy 2009. Institute of medicine and national research council of the national academies. Washington, D.C. <http://www.nap.edu/read/12584/chapter/1>
68. Surkan P, Hsieh C, Johanson AL, et al. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. Obstet Gynecol 2004; 104: 720-6. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoOXdtRHNDY0F3WnM>
69. Weiss J, Malone F, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate-A population-based screening study. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1091-7. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoNzdyY2FYZVRLcLE>
70. Kac G, Velasquez-Melendez G. Gestational weight gain and macrosomía in a cohort of mothers and their children. J Pediatr (Rio J). 2005 Jan-Feb;81(1):47-53. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoMVJNVW1QUzhHQIU>
71. Rhodes J, Schoendorf K, Parker J. Contribution of excess weight gain during pregnancy and macrosomía to the cesarean delivery rate, 1990-2000. Pediatrics 2003;111:1181-5. [http://pediatrics.aappublications.org/content/111/Supplement\\_1/1181.short](http://pediatrics.aappublications.org/content/111/Supplement_1/1181.short)
72. Bertoldi L, Bartholow B, Serrate S, Branchtein L, Schmidt M, Fleck T. Assessment of weight gain during pregnancy in general prenatal care services in Brazil. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro 2001; 17(6): 1367-74. <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v17n6/6962.pdf>
73. Lagiou P, Tamimi R, Mucci L, et al. Diet during pregnancy in relation to maternal weight gain and birth size. Eur J Clin Nutr 2004; Feb;58(2):231-7. <http://www.nature.com/ejcn/journal/v58/n2/full/1601771a.html>
74. Caughey A. Obesity, weight loss, and pregnancy outcomes. The Lancet 2006; 368 (9542). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011927>
75. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. The Lancet 2006; 368 (9542) 1164-7. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoaXY5TUdsMklaN2s>
76. Winkvist A, Stenlund H, Hakimi M, et al. Weight-gain patterns from pregnancy until delivery among women in Central Java, Indonesia. Am J Clin Nutr 2002; 75:1072-7. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoeUtSM002WkrMOEk>
77. Abrams B, Altman S, Pickett K. Pregnancy weight gain: still controversial. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl):1233S-41S. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoTjQtX3FDMEzVVEE>
78. Grados F, Cabrera R, Diaz J. Estado nutricional pregestacional y ganancia de peso materno durante la gestación y su relación con el peso del recién nacido. Rev Med Hered 2003; 14: 128-33. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoUGRpWUNxSEVxc3M>
79. Leary S, Fall C, Osmond C. Geographical variation in relationships between parental body size and offspring phenotype at birth. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(9):1066-79. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoRDJHTkM5VndvbtA>
80. Ounsted M. Ounsted C. On fetal growth rate: Its variations and their consequences. In: Clinics in Development Medicine (46). Spastics International Medical Publications. Philadelphia, PA: Lippincott, 1974
81. Cutié M, Figueroa M, Segura A, et al. Macrosomía fetal. Su comportamiento en el último quinquenio. Rev Cubana Obstet Ginecol 2002; 28(1): 34-41 <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoMEZ3QnVMeUIRYUO>
82. Stotland N, Hopkins L, Caughey A. Gestational weight gain, macrosomía and risk of cesarean birth in nondiabetic nulliparas. Obstet Gynecol 2004; 104: 671-7. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoSng5ajhKRHgwQWs>
83. Loaiza S, Atalah E. Factores de riesgo de obesidad en escolares de primer año básico de Punta Arenas. Revista chilena de pediatría 2006; volumen77 número 1 <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoRWJFeEd1ZXBSWVU>
84. Gray H. Anatomy descriptive and surgical. Jhon W. Parker and son. Pag. 378. UK. <https://ia800500.us.archive.org/7/items/anatomydescripti1858gray/anatomydescripti1858gray.pdf>
85. Berteu-Mevel G. L'Artère Utérine. Maitrise en sciences biologiques et medicales 2001. Universite de Nantes. [https://omarqasmieh.files.wordpress.com/2012/05/artere\\_uterine.pdf](https://omarqasmieh.files.wordpress.com/2012/05/artere_uterine.pdf)
86. Adamson S, Lu Y, Whiteley K, et al. Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta. Dev Biol. 2002; 250: 358-73. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoc2hxUnNBMXFWaUk>
87. Morel O, Grangé G, Fresson J, et al. Vascularization of the placenta and the sub-placental myometrium: feasibility and reproducibility of a three-dimensional power Doppler ultrasound quantification technique. A pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24: 284-90. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjoZ3R2d3p3R0xOdWWM>
88. Reyna E, Briceño C, Santos J. Invasión trofoblástica en el embarazo normal (I) Placentación inicial. Avances en Biomedicina, ISSN-e 2244-7881, Vol. 3, Nº. 2, 2014. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4796915>
89. Reyna E, Briceño C, Santos J. Invasión trofoblástica en el embarazo normal (II) Placentación profunda. Avances en Biomedicina, ISSN-e 2244-7881, Vol. 3, Nº. 2, 2014. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4796916>

90. Ticona M, Huanco A. Curvas de crecimiento intrauterino propias del Perú y su efecto en la identificación de una nueva población neonatal de alto riesgo nutricional. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 24(2) 2007. [http://www.bvs.ins.gob.pe/insprint/cindoc%20/informes\\_tecnicos/73.pdf](http://www.bvs.ins.gob.pe/insprint/cindoc%20/informes_tecnicos/73.pdf)
91. Al-Nasiry S, Vercruyssel L, Hanssens M, et al. Interstitial trophoblastic cell fusion and E-cadherin immunostaining in the placental bed of normal and hypertensive pregnancies. *Placenta*. 2009; 30: 719-25. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
92. Pijnenborg R, Vercruyssel L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006; 27: 939-58. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
93. Hempstock J, Jauniaux E, Greenwold N, et al. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Hum Pathol*. 2003; 34: 1265-75. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
94. Cao T, Thirkill T, Wells M, et al. Trophoblasts and shear stress induce an asymmetric distribution of icam-1 in uterine endothelial cells. *Am J Reprod Immunol*. 2008; 59:167-81. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
95. Aplin J. Hypoxia and human placental development. *J Clin Invest*. 2000;105:559-60. <http://www.ici.org/articles/view/9512/version/1/pdf/render>
96. Guimarães H, Da Costa L, Araújo J, et al. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277: 195-200 <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
97. Ball E, Bulmer J, Ayis S, et al. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol*. 2006;208: 535-42. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
98. Castejón O. Microscopía Electrónica de la interacción de membranas plasmáticas con la matriz extracelular de fibrinoide placentario. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1999;59:181-87. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
99. Castejón O, Belouche R, Castejón V. Células deciduales y trofoblásticas: Su interacción con la matriz extracelular de fibrinoide. *Gac Med Caracas*. 1998;106:231-36. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
100. Whitley G, Cartwright J. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta*. 2010;31:465-74. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400410001013>
101. Coelho T, Sass N, Camano L, et al. Microvessel density in the placental bed among preeclampsia patients. *Sao Paulo Med J*. 2006; 124: 96-100. <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v124n2/30295.pdf>
102. Dimitriadis E, Robb L, Liu Y, et al. IL-11 and IL-11R $\alpha$  immunolocalisation at primate implantation sites supports a role for IL-11 in placentation and fetal development. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:34. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
103. Gomez O, Figueras F, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; Volume 32, Issue 2, 128–132. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5315/full>
104. Krampel E, Espinoza J, Moscoso G, Campbell S. Maternal uterine artery Doppler studies at high altitude and sea level. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 578–582. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
105. Sandoval R, Espinoza R. Antropometría materna y peso promedio de nacimiento 2001. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 66(2), 99-103. [http://www.ciges.cl/rdlagos/textos/pdfs/sochog3\\_antrop\\_mat\\_peso\\_rn.pdf](http://www.ciges.cl/rdlagos/textos/pdfs/sochog3_antrop_mat_peso_rn.pdf)
106. Stein Z, Susser M. Mental retardation in a national population of young men in the netherlands I. Prevalence of severe mental retardation. *Am. J. Epidemiol*. 1976; 103 (5): 477-485. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
107. Wladimiroff J, Tonge H, Stewart P. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br. J Obstet Gynaecol*. 1986; 93:471–5. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
108. Stein Z, Susser M. A study of obstetric results in an under-developed community. *An International Journal Obstetrics and Gynaecology* 1958; volume 65 Octubre, 763-768. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
109. Gosling R, King D. Arterial assessment using Doppler-shift ultrasound. *Pro R Soc Med*. 1974; 67:447–449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1645777/pdf/procrsmed00321-0041.pdf>
110. Informe Estadístico Anual de la Oficina de Estadística e Informática del IEMP. Año 2015. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>
111. National Center for Health Statistics (US). Division of Vital Statistics, et al. Vital statistics of the United States. United States Bureau of the Census, 1979. <https://drive.google.com/open?id=0B9vvSGijHGjGjodJl6YnpTbndsWEE>



## 6.2 ANEXOS

### Anexo 1

#### Tabla histórica de la evolución de los recién nacidos macrosómicos



### Anexo 2

#### Anatomía de las arterias uterinas según Henry Gray

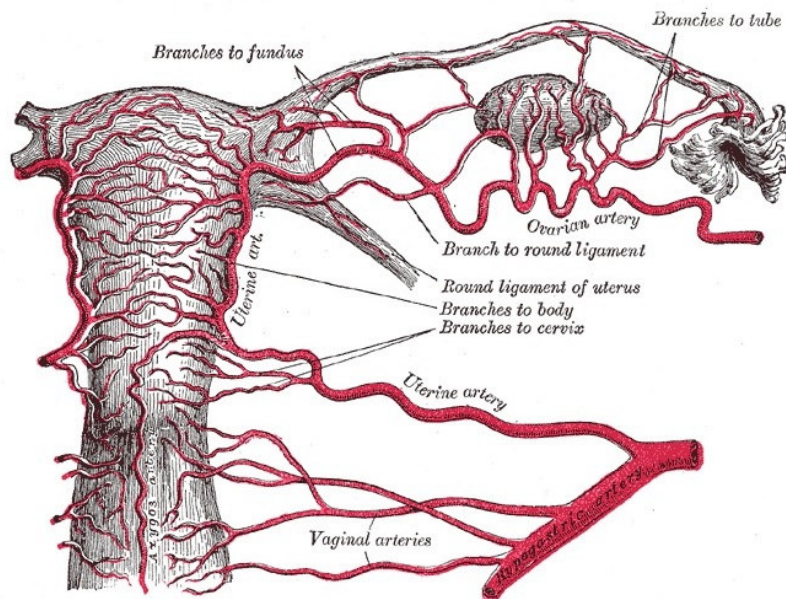
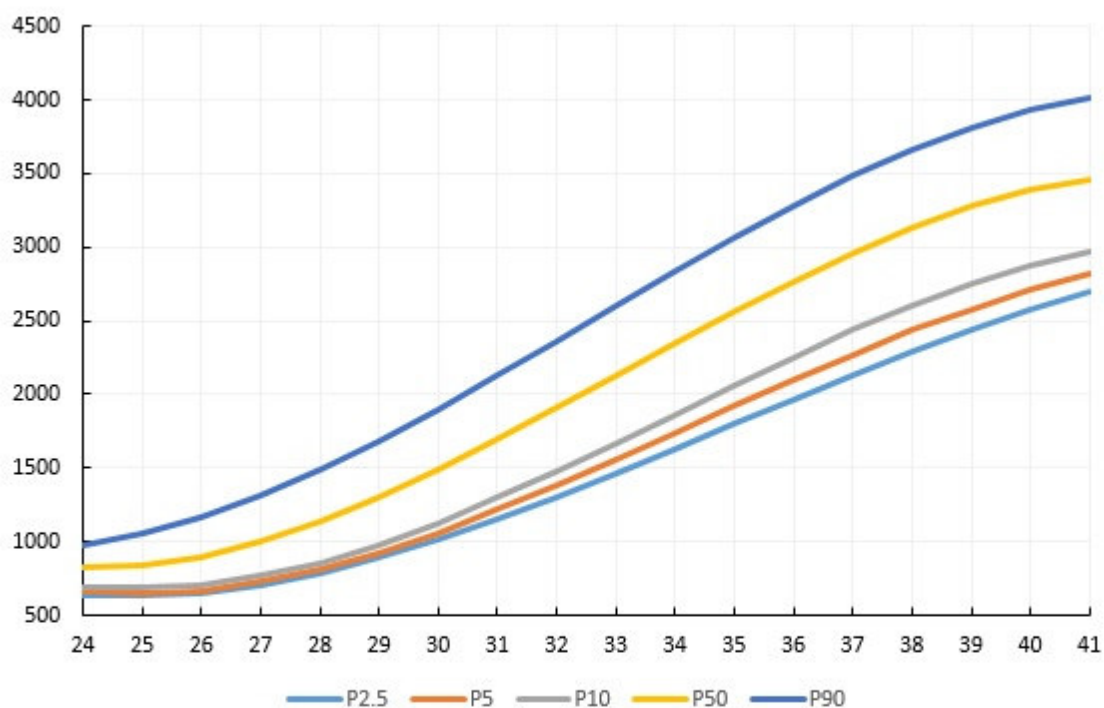


Schéma des artères ovarique, utérine et vaginale gauches, et de l'appareil génital féminin

Henry Vandyke Carter — Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human Body*,  
 identifiant inconnu (See "Livres" section below) Bartleby.com: Gray's Anatomy,

### Anexo 3

#### Tabla de peso neonatal según Ticona



M.Ticona. Fetal growth in Peruvian newborns  
Rev Per Ginecol Obstet. 2008

### Anexo 4

#### Estado nutricional del feto y su repercusión en la vida adulta

GESTACION		NACIMIENTO	ADULTOS			
Evento	Etapa de ocurrencia del evento	Condición al nacer	Riesgo de padecer la enfermedad			
			Diabetes II	Coronariopatías	Obesidad	Dislipidemias
Desnutrición	Inicio	Sobre peso	Menor	Mayor	Mayor	Mayor
	Final	Bajo peso	Mayor	Menor	Menor	Menor
Sobrenutrición	Inicio	Bajo peso	Mayor	Menor	Menor	Menor
	Final	Sobre peso	Menor	Mayor	Mayor	Mayor

### Anexo 5

#### Probabilidad de ocurrencia de la macrosomía según su edad gestacional

Macrosómico								
	SI			NO			Odds ratio	
Semanas >=P90	n	%	Peso promedio al nacer	n	%	Peso promedio al nacer	11 a 14	20 a 26
<b>37</b> (>= 3,480 gr)	40	12	18 3,848 3,826	181 53	82	2,961	1.2(0.4-4.2)	0.9(0.3-3.0)
<b>38</b> (>= 3,655 gr)	80	14	3,911	487	86	3,470	1.1(0.4-2.6)	1.8(1.0-3.4)
<b>39</b> (>= 3,810 gr)	202	15.3	4,008	1,117	84.7	3,304	2.1(1.2-3.8)	1.5(1.0-2.3)
<b>40</b> (>= 3,930 gr)	246	18	4,187	1,116	82	3,415	1.4(0.9-2.4)	1.4(1.0-2.0)
<b>Absoluto</b> (>= 4,000 gr)	311	9	4,233	3,158	81	3,339	1.9(1.2-2.9)	1.5(1.1-2.0)
OR promedio							1.54	1.42

### Anexo 6

#### Correlación del doppler de las uterinas con el peso al nacer según Pearson

Semanas	Variables	N	Media	Correlación	Peso al nacer
11 a 14	IP promedio arterias uterinas	952	1.7	de Pearson	-.114
				Sig. (bilateral)	.000
	Peso al nacer	952	3,428		
20 a 26	IP promedio arterias uterinas	2,327	0.96	de Pearson	-.216
				Sig. (bilateral)	.000
	Peso al nacer	2,327	3,413		

### Anexo 7

#### Doppler de uterinas y su correlación con la talla y el sexo del recién nacido

Macrosomía >= 4 Kg		Talla cm				Sexo
Semanas	IP	>= 50	>= 51	>= 52	>=53	Masculino
11 a 14	<= 1.5	1.9(1.0-3.6)	2.7(1.3-5.7)	2.8(1.1-7.1)	2.3(0.4-12.1)	0.8(0.3-1.8)
20 a 26	<= 0.77	1.4(0.9-2.1)	1.4(0.9-2.3)	2.1(1.1-4.0)	1.1(0.3-3.3)	0.7(0.4-1.2)
11 a 14	<= 1.32	1.1(0.7-1.5)	0.9(0.6-1.4)	1.1(0.7-1.9)	0.8(0.3-2.0)	
20 a 26	<= 0.80	1.3(1.0-1.7)	1.4(1.1-1.9)	1.2(0.9-1.7)	1.1(0.6-1.9)	