



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**Comparación del rendimiento de las definiciones de restricción del
crecimiento fetal de ISUOG y SMFM en la predicción de hallazgos
histopatológicos placentarios asociados a insuficiencia placentaria**

T E S I S

para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ANA JIMENA LÓPEZ DÍAZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

DR. MARIO RODRÍGUEZ BOSCH

Asesora de Tesis

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Asesores Metodológicos

DRA. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA

DR. MARIO ISAAC LUMBRERAS MÁRQUEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

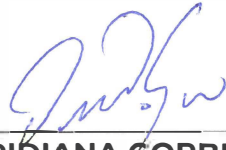
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Comparación del rendimiento de las definiciones de restricción del crecimiento fetal de ISUOG y SMFM en la predicción de hallazgos histopatológicos placentarios asociados a insuficiencia placentaria



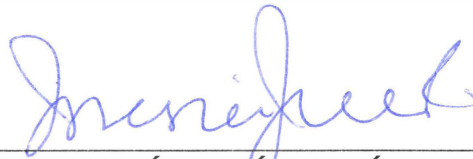
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



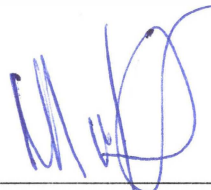
DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Asesora de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA
Asesora Metodológica de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ISAAC LUMBRERAS MÁRQUEZ
Asesor Metodológico de Tesis
Escuela de Medicina, Universidad Panamericana

Dedicatoria

A mis papás Martha y Javier por el apoyo incondicional en cada etapa de mi vida y siempre creer en mí, éste es su logro también porque sin ustedes no estaría aquí. A mis hermanos Javier y Carlos por acompañarme en el camino y enseñarme el valor de la lealtad. A mi compañero de vida Fernando por ser mi cómplice en cada paso y siempre estar, por motivarme a vencer mis miedos y crecer. A Yolanda por enseñarme lo importante que es la perseverancia y luchar por cumplir todas mis metas. A mis mejores amigas Daniela, Gabriela y Kristen, por nunca soltarme y siempre entenderme, por estar en las buenas y en las malas. A mis amigos que son como hermanos Fanny, Osvaldo y Vianey, gracias por tanta complicidad y apoyo. A mi familia de la residencia Areli, Mónica, Fernando, Chaidez, Fer Villalobos, Rolando, Héctor, Mariana, Gonzalo, Karla, Fer López y Zelenia, gracias por enseñarme tanto, crecer conmigo y acompañarme en este camino. A mis jefes de guardia que se convirtieron en amigos y que fueron mi guía y ejemplo a seguir siempre, Ynnakhy, José Luis, Karina y Carlos, no tengo cómo agradecerles tanta enseñanza. A mis asesores de tesis por su dedicación, tiempo y esfuerzo invertido en hacer posible este trabajo. A cada uno de mis profesores que han contribuido en mi formación y han dejado huella en mi carrera profesional.

Índice

1. Resumen.....	Página 5
2. Abstract.....	Página 6
3. Antecedentes.....	Página 7
4. Material y métodos.....	Página 8
5. Resultados.....	Página 10
6. Discusión.....	Página 12
7. Conclusión.....	Página 16
8. Referencias.....	Página 17
9. Anexos.....	Página 20

Comparación del rendimiento de las definiciones de restricción del crecimiento fetal de ISUOG y SMFM en la predicción de hallazgos histopatológicos placentarios asociados a insuficiencia placentaria

Resumen

Objetivo: Los criterios de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) y la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Ginecología y Obstetricia (ISUOG) difieren en las definiciones de restricción del crecimiento fetal (RCF). El objetivo de este estudio es describir y comparar el rendimiento diagnóstico de estas definiciones en la predicción de los hallazgos histopatológicos placentarios de malperfusión vascular materna (MVM) y un desenlace neonatal adverso compuesto. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo comparativo de embarazos únicos con diagnóstico de RCF clasificados por los criterios de SMMF e ISUOG entre 2017 y 2023. El resultado primario fue la predicción de hallazgos placentarios de MVM y el secundario un desenlace neonatal adverso compuesto. Se determinaron la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VPP), negativos (VPN) y el área bajo la curva (AUC) de características operativas del receptor (ROC) de cada definición. **Resultados:** Se incluyeron en el análisis 863 pacientes con RCF, 96.2% (831) clasificaron por la definición de SMFM y 81.5% (704) por ISUOG. La definición de ISUOG tuvo asociación significativa con hallazgos placentarios de MVM (OR 2.04 [IC 95% 1.42-2.92]) en comparación con SMFM (OR 1.83 [IC 95% 0.89-3.77]), la definición de SMFM mostró un VPP más alto para este resultado (96.96% vs. 84.78%), ambas tuvieron una sensibilidad similar (72.80% vs. 75.14%) y capacidad discriminatoria limitada (AUC 0.51 [IC 95% 0.49-0.52] vs. AUC 0.55 [IC 95% 0.52-0.58]; $P=0.015$) para MVM, así como baja sensibilidad (38.87% vs. 39.63%) para desenlace neonatal adverso compuesto. **Conclusión:** La definición de RCF de ISUOG se asocia con hallazgos placentarios de MVM. La definición de SMFM tiene un VPP mas alto para este desenlace. Aunque la discriminación fue mejor para la definición de ISUOG comparada con la de SMFM para hallazgos placentarios de MVM, ambas definiciones tuvieron una discriminación subóptima. El rendimiento diagnóstico para resultado neonatal adverso fue limitado para ambos estándares.

Comparison of the performance of ISUOG and SMFM definitions of fetal growth restriction in predicting placental histopathology findings associated with placental insufficiency

Abstract

Objective: The criteria of the Society for Maternal–Fetal Medicine (SMFM) and the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) differ in their definitions of fetal growth restriction (FGR). The aim of this study is to describe and compare the diagnostic performance of these definitions in predicting the placental histopathologic findings of maternal vascular malperfusion (MVM) and a composite adverse neonatal outcome. **Methods:** This comparative retrospective cohort study included singleton pregnancies diagnosed with FGR according to the SMFM and ISUOG criteria between 2017 and 2023. The primary outcome was the prediction of placental histopathological findings of MVM and the secondary outcome was a composite adverse neonatal outcome. Sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, and areas under the receiver-operating-characteristics curves of each definition were calculated. **Results:** 863 patients with FGR were included in the analysis, 96.2% (831) classified by the definition of SMFM and 81.5% (704) by ISUOG. The ISUOG definition had a significant association with placental findings of MVM (OR 2.04 [95% CI 1.42-2.92]) compared to SMFM (OR 1.83 [IC 95% 0.89-3.77]), the SMFM definition showed a higher PPV for this outcome (96.96% vs 5.44%), both had a similar sensitivity (72.80% vs. 75.14%) and a limited discriminatory ability (AUC 0.51 [IC 95% 0.49-0.52] vs. AUC 0.55 [IC 95% 0.52-0.58]; $P=0.015$) for placental MVM. The SMFM and ISUOG definitions had a low sensitivity (38.87% vs. 39.63%) for composite adverse neonatal outcome. **Conclusion:** The ISUOG definition of FGR is associated with placental histopathological findings of MVM. The SMFM definition showed a higher PPV for this outcome. Although discriminatory ability was better for the ISUOG definition compared to the SMFM definition for placental MVM, both definitions had suboptimal discrimination. The diagnostic performance for composite adverse neonatal outcome was low for both standards.

Antecedentes

La restricción del crecimiento fetal (RCF) se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento determinado genéticamente.¹ Se estima que entre el 3-9% de los embarazos en países desarrollados, y hasta el 25% de los embarazos en países de medianos y bajos ingresos, se ven afectados por esta patología.² Actualmente la RCF representa la segunda causa de morbilidad y mortalidad perinatal alrededor del mundo.³ Además, recientemente se ha asociado con un incremento de riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta.⁴

El diagnóstico de las alteraciones del crecimiento fetal ha sido tema de controversia a lo largo de los años y no existe consenso internacional sobre el diagnóstico, monitorización y manejo de estos embarazos.¹ El principal objetivo de establecer un diagnóstico oportuno a través de una definición estandarizada es identificar a los fetos con mayor riesgo de desenlaces perinatales adversos, así como reducir las intervenciones innecesarias en fetos sanos.^{1, 5}

Estudios recientes han comparado el rendimiento de las definiciones de RCF de las principales asociaciones internacionales en la predicción de resultados perinatales adversos.^{6, 7} Sin embargo, se ha discutido que existe una gran limitante de evaluar como resultado primario un desenlace neonatal adverso compuesto, ya que éste puede ser causado tanto por la RCF como por el nacimiento pretérmino que puede implicar el tratamiento de los fetos con restricción del crecimiento. En la búsqueda de mejorar el rendimiento predictivo de la definición de RCF, se ha propuesto la evaluación de desenlaces relacionados con la fisiopatología de la patología, como la necesidad de resolución de urgencia por riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto o la evaluación histológica de la placenta que confirme los hallazgos de hipoxia por malperfusión vascular materna (MVM).⁸

El objetivo de este estudio es describir y comparar el rendimiento diagnóstico de las definiciones de RCF establecidas por la Sociedad Internacional de

Ultrasonido en Ginecología y Obstetricia (ISUOG) y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) en los hallazgos histopatológicos placentarios de MVM y un desenlace neonatal adverso compuesto que incluyó la necesidad de resolución del embarazo de urgencia por riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto.

Material y métodos

Este estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro se realizó en el Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología en la Ciudad de México en el periodo de marzo de 2017 a marzo de 2023. Se revisaron los expedientes clínicos de todas las mujeres con embarazo único con edad gestacional (EG) de al menos 26.0 semanas de gestación (SDG) que tuvieran evaluación estructural entre las 18.0-22.0 SDG, ultrasonido de crecimiento a partir de las 26.0 SDG y estudio histopatológico de placenta. Las mujeres que clasificaron con diagnóstico de RCF de acuerdo con los criterios del consenso internacional de Delphi utilizados por ISUOG (Tabla 1) (PFE o CA percentil <3 o PFE o CA percentil <10 combinado con hallazgos Doppler anormales o una disminución en los percentiles de crecimiento)^{9, 10} o los criterios de SMFM (PFE o CA percentil <10)¹¹ se incluyeron para el análisis estadístico. La EG se confirmó con base en una ecografía del primer trimestre (longitud cefalocaudal) o un ultrasonido temprano del segundo trimestre (diámetro biparietal). Se excluyeron a todas las mujeres con embarazos múltiples, anomalías fetales estructurales o genéticas, y aquellas con expedientes clínicos incompletos.

Todas las evaluaciones ultrasonográficas se realizaron por especialistas en medicina materno fetal, en equipos de ultrasonido comercialmente disponibles (General Electric Voluson 730 Expert, Voluson E8) de acuerdo con las guías estandarizadas de biometría fetal.¹² El PFE y los percentiles se derivaron utilizando la fórmula de Hadlock^{13,14} y las tablas de crecimiento.¹⁵ La evaluación Doppler incluyó el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IP-AU), el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (IP-ACM), el índice cerebro-placentario

(ICP), el índice de pulsatilidad del ductus venoso (IP-DV) y el índice medio de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPm-AUt).¹²

El resultado primario fue la predicción de hallazgos histopatológicos placentarios de MVM (Tabla 2)¹⁶ y el resultado secundario fue un desenlace neonatal adverso compuesto definido como la presencia de uno o más de los siguientes, pH de la arteria umbilical <7.1, Apgar a los 5 minutos <7, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en las primeras 48 horas de vida, hipoglucemia (<45 mg/dl [2.5 mmol/l] en las primeras 24 horas de vida), síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia intraventricular (HIV), encefalopatía hipóxico isquémica, riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto (definido como un registro cardiotocográfico categoría II que no recupera a maniobras de reanimación intrauterina o registro categoría III) que requirió resolución de urgencia, y muerte perinatal. Los datos demográficos, el historial médico, los parámetros biométricos fetales y los resultados perinatales se recopilaron de los expedientes clínicos electrónicos.

Análisis estadístico

Se describieron las características demográficas de la población en ambos grupos mediante estadística descriptiva. No se realizaron pruebas estadísticas para comparar a los grupos de estudio, ya que los grupos no fueron mutuamente excluyentes (es decir, una paciente podría haber clasificado como RCF por ambas definiciones de SMFM e ISUOG). Se calculó el rendimiento de ambas definiciones utilizando tablas 2x2, obteniendo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), así como razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para hallazgos histopatológicos placentarios de MVM y desenlace neonatal adverso compuesto. Además, la capacidad discriminadora de cada definición de RCF en la predicción de hallazgos placentarios histopatológicos de MVM y desenlace neonatal adverso compuesto se determinó y comparó usando áreas bajo la curva (AUC) de características operativas del receptor (ROC). El

análisis estadístico se realizó con STATA (versión 15.1, StataCorp LCC, Texas, EE. UU.). El valor de $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Declaración ética

Dado que este estudio fue un análisis retrospectivo de datos anónimos, estuvo exento de una revisión y aprobación formal del comité de ética de acuerdo con las regulaciones de nuestra institución. Además, todas las mujeres dieron su consentimiento por escrito para utilizar sus datos hospitalarios recopilados de forma rutinaria para estudios retrospectivos sin identificadores de pacientes.

Resultados

De las 1,748 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión iniciales, 49.3% (863) clasificaron como RCF y fueron incluidas en el análisis, 96.2% (831) clasificaron por la definición de SMFM y 81.5% (704) por la definición de ISUOG. De las mujeres que clasificaron por la definición de ISUOG 95.4% (672) también clasificaron por la definición de SMFM y únicamente 4.6% (32) clasificaron exclusivamente por ISUOG para RCF por caída de los percentiles de crecimiento y alteración hemodinámica (Figura 1).

Las características demográficas de la población se describen en la Tabla 3. La media de edad en la población fue de 28 años (DE \pm 7.37), la mayoría de las pacientes tuvieron al menos un embarazo previo y presentaron sobrepeso. El 18.8% de las pacientes tenían exposición a tabaco y 11.1% tenían antecedente de preeclampsia. El estado hipertensivo del embarazo más frecuente fue la preeclampsia en 14.1% de la población, seguido de hipertensión crónica en 6.3%. Las enfermedades autoinmunes como lupus y síndrome de antifosfolípidos tuvieron una prevalencia de 3.6% y 2.6%, respectivamente. La EG media al momento del diagnóstico de RCF fue de 32.92 semanas (DE \pm 3.42) y al momento de la resolución fue de 36.10 semanas (DE \pm 2.83). El peso al nacimiento tuvo una media de 2,110 gramos (DE \pm 595.66) (Tabla 3).

Se identificaron hallazgos histopatológicos placentarios de MVM en 72.1% (623) de los casos, de los cuales 47.5% (296) tuvieron depósito de fibrina intervellosa, considerado uno de los hallazgos de mayor severidad en fetos con RCF. Para la predicción de estos hallazgos, la definición de SMFM e ISUOG tuvieron sensibilidad (72.80% vs. 75.14%) y especificidad (40.62% vs. 40.25%) similares. Mientras que la definición de SMFM mostró un VPP más alto comparado con ISUOG (96.96% vs. 84.78%). Se encontró una asociación significativa de la definición de ISUOG (OR 2.04 [IC 95% 1.42-2.92]) con hallazgos placentarios de MVM en comparación con la definición de SMFM (OR 1.83 [IC 95% 0.89-3.77]). (Tabla 4).

Ambas definiciones tuvieron una capacidad discriminatoria limitada (es decir, <0.70) para predecir hallazgos patológicos placentarios de MVM, aunque la definición de ISUOG tuvo un valor mayor AUC ROC en comparación con SMFM (0.55 [IC 95% 0.52-0.58] vs. 0.51 [IC 95% 0.49-0.52]; $P=0.015$) (Figura 2).

Para la predicción de desenlace neonatal adverso compuesto, la definición de SMFM tuvo mayor especificidad comparada con ISUOG (78.12% vs. 67.92%), con sensibilidad similar (38.87% vs. 39.63%). El VPP para desenlace neonatal adverso compuesto fue mayor para la definición de SMFM (97.88% vs. 84.55%), mientras que el VPN de la definición de SMFM e ISUOG fue de 4.69% y 20.26%, respectivamente. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre ambas definiciones con el desenlace neonatal adverso compuesto (SMFM OR 2.27 [IC 95% 0.97-5.31], ISUOG OR 1.39 [IC 95% 0.96-2.00], Tabla 5).

Las AUC ROC de las definiciones SMFM e ISUOG en la predicción de desenlace neonatal adverso compuesto no mostraron diferencia y tuvieron una baja capacidad discriminatoria (AUC 0.51 [IC 95% 0.50-0.52] vs. 0.52 [IC 95% 0.49-0.54]; $P=0.449$) (Figura 3).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la definición de ISUOG para RCF tuvo una asociación significativa con hallazgos histopatológicos placentarios de MVM. Mientras que la definición de SMFM tuvo un mayor VPP, lo que demuestra que la mayoría de los casos que presentaron estas alteraciones placentarias de MVM realmente fue secundario a RCF de acuerdo con esta definición. Sin embargo, aunque hubo una diferencia estadísticamente significativa en la capacidad discriminatoria para MVM entre ambas definiciones, el valor del AUC sugiere una capacidad discriminatoria limitada para este resultado.

Existen estudios recientes que han comparado el rendimiento de ambas definiciones para predecir recién nacido pequeño para edad gestacional (PEG) y desenlace neonatal adverso compuesto.^{6, 7} Sin embargo, no se ha logrado demostrar superioridad de una u otra definición para predecir estos desenlaces, los cuales se considera pueden ser secundarios al nacimiento pretérmino y no necesariamente a RCF. Éste es uno de los primeros estudios que tuvo la finalidad de describir y evaluar el rendimiento diagnóstico de las definiciones de RCF de SMFM e ISUOG respecto a resultados histopatológicos y clínicos directamente relacionados con la fisiopatología de RCF. Por una lado, los hallazgos histopatológicos de MVM y, por otro lado, un desenlace neonatal adverso compuesto que incluyó la necesidad de resolución del embarazo de urgencia por riesgo de pérdida del bienestar fetal, ambos reflejan un estado de hipoxia fetal secundario a insuficiencia placentaria.⁸

En nuestro estudio se demostró que hasta 72.1% de los fetos con RCF presentaron hallazgos histopatológicos placentarios de MVM, lo cual difiere a lo reportado previamente en la literatura. En un estudio publicado por Rotshenker-Olshinka et al., que evaluó placentas de fetos con RCF recurrente, se describe que hasta el 88.8% presentaron hallazgos de MVM.¹⁷ Por otra parte, Spinillo et al. evaluaron embarazos complicados por RCF de inicio temprano (<32 SDG) y describen características placentarias de MVM en 29.6% de los casos.¹⁸ Ambos

estudios utilizaron los criterios de SMFM para definir RCF. Esta heterogeneidad en los resultados puede deberse al número de población estudiada y las características de la misma en cada estudio, y sugieren que los fetos con RCF recurrente pueden asociarse con mayores alteraciones histopatológicas placentarias.

Dentro de las lesiones histopatológicas de MVM, el hallazgo más frecuente en nuestro estudio fue el depósito de fibrina intervellosa hasta en un 47.5% de los casos, el cual se ha descrito está presente en los casos más graves, ya que compromete el intercambio de nutrientes en el espacio intervelloso.^{19, 20} En un estudio previo publicado por Vişan et al. que evaluó los hallazgos patológicos placentarios en 32 placentas de fetos con RCF, se demostró que el depósito de fibrina intervellosa fue el hallazgo más común hasta en el 93.7% de los casos.²¹ Este resultado es importante debido a que nuestro estudio tuvo una menor frecuencia de esta alteración comparado con la literatura, lo que refleja que, pese a la alta prevalencia de hallazgos placentarios de MVM, la severidad pudiera ser menor, probablemente por inclusión de fetos PEG sin datos de insuficiencia placentaria.

Por otra parte, en nuestro estudio, ambas definiciones tuvieron un rendimiento diagnóstico deficiente en la predicción de desenlace neonatal adverso compuesto, lo que coincide con estudios publicados recientemente. El estudio publicado por Roecknet et al. que evaluó el rendimiento diagnóstico de ambas definiciones para la predicción de recién nacido PEG y un desenlace neonatal adverso compuesto (HIV de grado III o IV, SDR, muerte neonatal, pH del cordón umbilical <7.1, convulsiones e ingreso a UCIN), demostró que la definición de SMFM tiene mayor sensibilidad e ISUOG mayor especificidad para la detección de recién nacido PEG, aunque ambas definiciones tuvieron un rendimiento deficiente para predecir el desenlace neonatal adverso compuesto.⁶ Este estudio evalúa un desenlace neonatal similar a nuestro estudio, sin embargo, no incluye la resolución del embarazo de urgencia por riesgo de pérdida de bienestar fetal, aunque en

nuestro estudio incluir este resultado no mejoró el rendimiento diagnóstico de ambas definiciones.

Posteriormente Schrieber et al. evaluaron en fetos con RCF tardía (>32 SDG) que nacieron a término el rendimiento de estas dos definiciones para la detección de recién nacido PEG, cesárea de urgencia por riesgo de pérdida de bienestar fetal, mortalidad perinatal (muerte fetal o neonatal dentro de los primeros 28 días de vida), y morbilidad neonatal compuesta severa (Apgar <4 a los 5 minutos, pH <7.0 o exceso de base <-12 mmol/L, necesidad de reanimación cardiopulmonar al nacimiento, hipoglucemia severa, hipotermia severa, SDR e ingreso a UCIN). Los resultados demostraron que los criterios de ISUOG se asociaron con menor probabilidad de predecir recién nacido PEG, pero mayor probabilidad de predecir una cesárea de urgencia por riesgo de pérdida de bienestar fetal y morbilidad neonatal compuesta. Ambas definiciones mostraron altos valores de razón de verosimilitud positiva (LR+), especificidad, VPP y VPN para detección de PEG. Sin embargo, tuvieron un LR+ <10 para la predicción de morbilidad neonatal grave compuesta o cesárea de urgencia por riesgo de pérdida de bienestar fetal. El criterio de CA menor a percentil 3 tuvo los valores más altos de LR+ para la predicción de mortalidad perinatal.⁷ Este estudio agrega el desenlace de cesárea de urgencia por riesgo de pérdida de bienestar fetal de manera independiente sin lograr mejorar el rendimiento diagnóstico de las definiciones para este desenlace, lo que coincide con nuestros resultados.

Las diferencias en las definiciones de SMFM e ISUOG son relevantes desde el punto de vista fisiopatológico, debido a que se considera que la evaluación de parámetros biofísicos como el PFE o CA establecen el tamaño fetal en un momento determinado y no el crecimiento fetal a lo largo del tiempo, lo cual requiere múltiples evaluaciones durante la gestación para establecer de manera adecuada una curva de crecimiento e identificar a los fetos que verdaderamente no están cumpliendo con su potencial de crecimiento determinado genéticamente, que incluso puede incluir fetos con un PFE por arriba del percentil 10, pero que en algún punto

presentaron caída en los percentiles de crecimiento, como se propone en los criterios del consenso Delphi implementados por la ISUOG.^{1, 22} De igual forma, se ha descrito ampliamente la secuencia de cambios en la circulación fetal que pueden ocurrir en fetos con RCF como mecanismo compensatorio a la hipoxia, con la finalidad de preservar los niveles de oxígeno en órganos vitales como el corazón, cerebro y glándulas suprarrenales.²³ Lo que sugiere que agregar la evaluación de los parámetros de velocimetría Doppler uteroplacentaria y fetal también resultaría útil para mejorar la detección de fetos con RCF.

Identificamos que las principales fortalezas de nuestro estudio, además de ser uno de los primeros estudios que compara el rendimiento diagnóstico de las definiciones de dos sociedades internacionales en la predicción de hallazgos histopatológicos placentarios relacionados con la RCF, es el tamaño de la muestra, así como la homogeneidad de la población con una edad gestacional confiable y evaluaciones ecográficas realizadas por médicos especialistas en medicina materno fetal.

Las limitaciones de este estudio es que se trata de un diseño retrospectivo, realizado en un solo centro sin un grupo control. Además, la severidad de los desenlaces tanto placentarios como neonatales puede verse afectada por el momento del nacimiento, que fue a criterio de cada médico tratante. Finalmente, no se evaluaron por separado las definiciones de SMFM e ISUOG para RCF temprana o tardía, lo que pudiera afectar los resultados del rendimiento diagnóstico de esta prueba y se realizarán análisis complementarios de nuestra población de estudio en el futuro para estudiar en detalle las diferencias potenciales en RCF temprana y tardía.

Conclusión

En conclusión, la definición de RCF de ISUOG se asocia significativamente con la presencia de hallazgos histopatológicos placentarios de MVM y tiene una capacidad discriminativa más alta que SMFM, pero aún limitada. La definición de la SMFM tiene un VPP más alto para dicho desenlace. Ambas definiciones tuvieron un rendimiento diagnóstico limitado para el desenlace neonatal adverso compuesto evaluado. En estudios futuros se propone evaluar las definiciones de SMFM e ISUOG para RCF temprana y tardía.

Referencias

1. Lees CC, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Mar;226(3):366-378.
2. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021 Jun;48(2):267-279.
3. Lesser HT, et al. Diagnosis of mid-second trimester fetal growth restriction and associated outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):10168-10172.
4. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S869-S879.
5. Unterscheider J, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):290.e1-6.
6. Roeckner JT, et al. Outcome-based comparison of SMFM and ISUOG definitions of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jun;57(6):925-930.
7. Schreiber V, et al. Definitions matter: detection rates and perinatal outcome for infants classified prenatally as having late fetal growth restriction using SMFM biometric vs ISUOG/Delphi consensus criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Mar;61(3):377-385.
8. Gordijn SJ, Ganzevoort W. Search for the best prediction model, definition and growth charts for fetal growth restriction using a composite of adverse perinatal outcomes: a catch-22? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Sep;60(3):305-306.
9. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of

- fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):333-9.
10. Lees CC, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298-312.
 11. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):B2-B17.
 12. Salomon LJ, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):715-723.
 13. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991 Oct;181(1):129-33.
 14. Blue NR, Savabi M, Beddow ME, Katukuri VR, Fritts CM, Izquierdo LA, Chao CR. The Hadlock Method Is Superior to Newer Methods for the Prediction of the Birth Weight Percentile. *J Ultrasound Med.* 2019 Mar;38(3):587-596.
 15. Kiserud T, et al. Correction: The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2021 Jan 7;18(1):e1003526.
 16. Khong TY, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Jul;140(7):698-713.
 17. Rotshenker-Olshinka K, et al. Recurrent intrauterine growth restriction: characteristic placental histopathological features and association with prenatal vascular Doppler. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dec;300(6):1583-1589.

18. Spinillo A, et al. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Dec;98(12):1585-1594.
19. Aviram A, et al. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Mar;98(3):365-373.
20. Ortega MA, et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. *Cells.* 2022 Feb 6;11(3):568.
21. Vişan V, et al. Morphological and histopathological changes in placentas of pregnancies with intrauterine growth restriction. *Rom J Morphol Embryol.* 2020 Apr-Jun;61(2):477-483.
22. Kennedy LM, et al. Reduced growth velocity from the mid-trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight. *BMC Med.* 2020 Dec 24;18(1):395.
23. Maršál K. Physiological adaptation of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 May;49:37-52.

Anexos

Tabla 1. Criterios del Consenso Delphi.

RCF de comportamiento temprano <32 SDG	RCF de comportamiento tardío >32 SDG
CA o PFE <p3 o AU con flujo diastólico ausente O 1. CA o PFE <p10 combinado con 2. IP AUt >p95 y/o 3. IP AU >p95	CA o PFE <p3 O al menos 2 de 3 de los siguientes: 1. CA o PFE <p10 2. CA o PFE con disminución de >2 cuartiles en los percentiles de crecimiento 3. ICP <p5 o IP AU >p95

CA = Circunferencia abdominal; PFE = Peso fetal estimado; IP = Índice de pulsatilidad; AU = Arteria umbilical; AUt = Arteria uterina; ICP = Índice cerebro-placentario.

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos placentarios de MVM modificada de Workshop Ámsterdam.

Diagnóstico histopatológico	Hallazgos
Malperfusión vascular materna (MVM)	Infartos, hematoma por infarto, hemorragia retroplacentaria, congestión de parénquima, congestión de espacio intervelloso, necrosis de coagulación, hipoplasia vellosa distal, nodos sincitiales, maduración vellosa acelerada, fibrina intervelloso, arteriopatía decidual (aterosis aguda, necrosis fibrinoide, perivasculitis crónica, trombosis arterial decidual), pseudoquiste placentario, pseudoquiste coriónico, necrosis decidual / infartos laminares deciduales

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidas en el estudio con RCF de acuerdo a las definiciones SMFM e ISUOG.

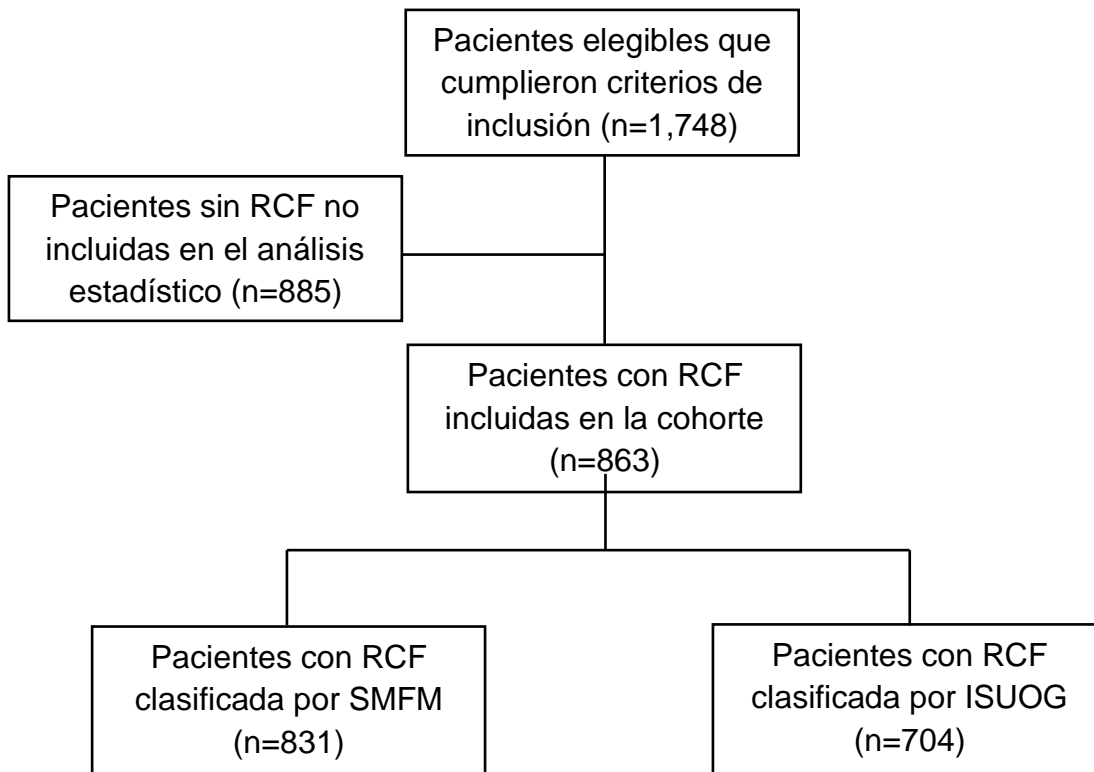


Tabla 3. Características demográficas de la población de estudio.

Característica	Población total (n= 863)	Definición SMFM (n= 831)	Definición ISUOG (n= 704)
Edad, años, media, DE	28.51 ± 7.37	28.48 ± 7.36	28.46 ± 7.29
Gestas, mediana, RIQ	2 [1, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 3]
IMC, kg/m ² , media, DE	26.22 ± 5.41	26.17 ± 5.34	26.29 ± 5.36
FIVTE, n (%)	13 (1.5)	10 (1.2)	11 (1.6)
Historia de preeclampsia, n (%)	96 (11.1)	92 (11.1)	80 (11.4)
EHE, n (%)			
Preeclampsia	122 (14.1)	119 (14.3)	115 (16.3)
Hipertensión gestacional	18 (2.1)	18 (2.2)	12 (1.7)
Hipertensión crónica	54 (6.3)	52 (6.3)	46 (6.5)
Hipertensión crónica con preeclampsia agregada	28 (3.2)	27 (3.2)	24 (3.4)
HELLP	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.3)
Diabetes, n (%)			
Diabetes pregestacional	58 (6.7)	58 (7.0)	48 (6.8)
Diabetes gestacional	57 (6.6)	57 (6.9)	48 (6.8)
Lupus, n (%)	31 (3.6)	30 (3.6)	27 (3.8)
Síndrome antifosfolípido, n (%)	22 (2.6)	22 (2.7)	16 (2.3)
Exposición a tabaco, n (%)	162 (18.8)	156 (18.8)	133 (18.9)
Edad gestacional al momento del diagnóstico, semanas, media, DE	32.92 ± 3.42	32.85 ± 3.44	32.78 ± 3.47
Edad gestacional al momento del nacimiento, semanas, media, DE	36.10 ± 2.83	36.05 ± 2.85	35.76 ± 2.92
Peso al nacimiento, gramos, media, DE	2110.84 ± 595.66	2089.68 ± 592.09	2022.04 ± 603.60

SMFM = Society for Maternal-Fetal Medicine; ISUOG = International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; DE = Desviación estándar; RIQ = rango intercuartílico; IMC = Índice de masa corporal; FIVTE = Fertilización in vitro; THE = trastornos hipertensivos del embarazo; HELLP = Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets.

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de las definiciones de SMFM e ISUOG de restricción de crecimiento fetal para hallazgos placentarios de MVM.

Parámetro	Hallazgos placentarios de MVM	
	Definición SMFM	Definición ISUOG
Sensibilidad (%), IC 95%	72.80% (69.84, 75.77)	75.14% (72.26, 78.03)
Especificidad (%), IC 95%	40.62% (37.35, 43.90)	40.25% (36.98, 43.52)
Valor predictivo positivo (%), IC 95%	96.96% (95.81, 98.10)	84.78% (82.38, 87.17)
Valor predictivo negativo (%), IC 95%	5.44% (3.93, 6.95)	26.78% (23.82, 29.73)
Razón de momios, IC 95%	1.83 (0.89, 3.77)	2.04 (1.42, 2.92)
Curva ROC, IC 95%	0.51 (0.49, 0.52)*	0.55 (0.52, 0.58)*

* Valor de *P* de la comparación de ambas curvas = 0.015.

Figura 2. Curvas ROC para la predicción de hallazgos placentarios histopatológicos de MVM según la definición de SMFM (AUC 0.51) e ISUOG (AUC 0.55).

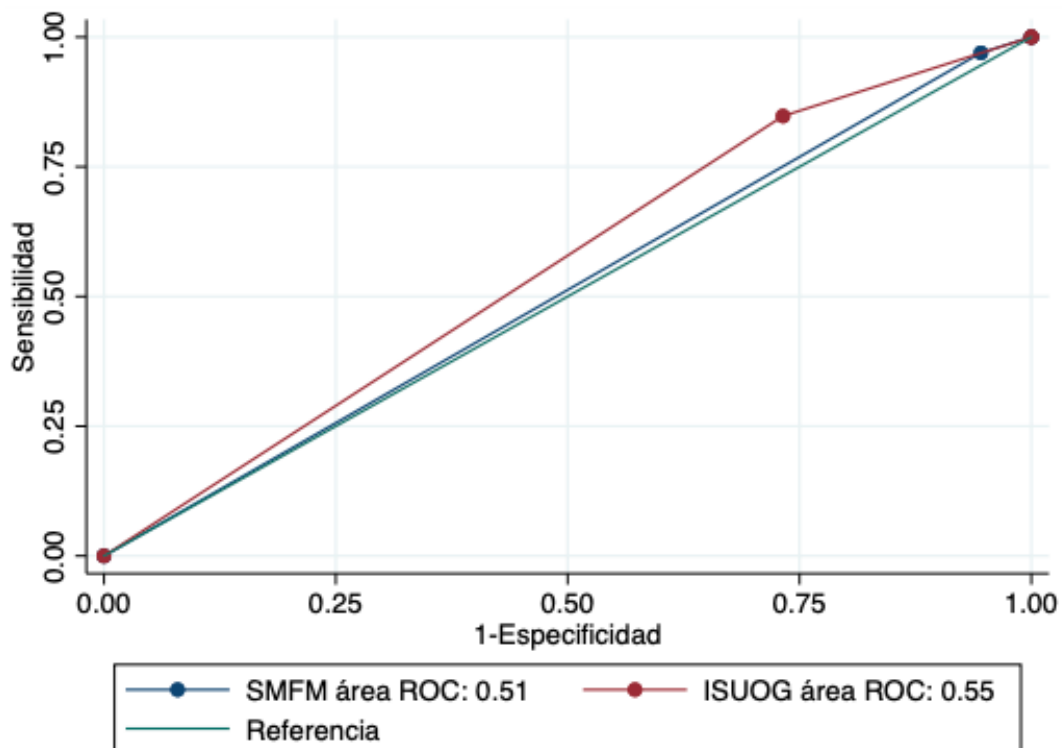


Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de las definiciones de SMFM e ISUOG de restricción de crecimiento fetal para desenlace neonatal adverso compuesto.

	Desenlace neonatal adverso compuesto	
Parámetro	Definición SMFM	Definición ISUOG
Sensibilidad (%), IC 95%	38.87% (35.62, 42.12)	39.63% (36.37, 42.89)
Especificidad (%), IC 95%	78.12% (75.37, 80.88)	67.92% (64.81, 71.04)
Valor predictivo positivo (%), IC 95%	97.88% (96.92, 98.84)	84.55% (82.13, 86.96)
Valor predictivo negativo (%), IC 95%	4.69% (3.28, 6.10)	20.26% (17.58, 22.94)
Razón de momios, IC 95%	2.27 (0.97, 5.31)	1.39 (0.96, 2.00)
Curva ROC, IC 95%	0.51 (0.50, 0.52)**	0.52 (0.49, 0.54)**

** Valor de *P* de la comparación de ambas curvas = 0.449.

Figura 3. Curvas ROC para la predicción de desenlace neonatal adverso compuesto según la definición de SMFM (AUC 0.51) e ISUOG (AUC 0.52)

