

Artículos de Investigación

Modelo predictivo de restricción del crecimiento intrauterino usando Doppler de arterias uterinas y edad materna

Predictive model of intrauterine growth restriction using uterine artery Doppler and maternal age

Marcos Espinola-Sánchez¹, Silvia Sanca-Valeriano², Antonio Limay-Ríos³, José Caballero-Alvarado⁴.

¹ Médico cirujano, Magister en Razonamiento y Práctica Clínica. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú. Unidad de Investigación del Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima-Perú.

² Médica cirujana, Magister en Razonamiento y Práctica Clínica. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú.

³ Médico cirujano especialista en Ginecología y Obstetricia, Doctor en Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú. Servicio de Medicina Fetal del Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima-Perú

⁴ Médico cirujano especialista en Cirugía General, Doctor de Ciencias en Investigación Clínica y Traslacional. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú.

Correspondencia

Dr. Marcos Augusto Espinola Sánchez.

Email: marcosespinola.es@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La restricción del crecimiento intrauterino representa una importante morbimortalidad perinatal y cuya detección es variable según modelos clínicos y características propias en cada población.

Objetivo: Evaluar si el Doppler de arterias uterinas y la edad materna conforman un modelo clínico con capacidad predictiva de restricción del crecimiento intrauterino en una amplia muestra de población peruana.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, de prueba diagnóstica. Participaron 1344 gestantes atendidas en un centro de referencia nacional materno perinatal Nivel III en Perú entre 2010-2018. La muestra fue seleccionada aleatoriamente y dividida en: muestra de entrenamiento y muestra para validación del mejor modelo clínico obtenido. Se usó análisis multivariado, medición de la capacidad diagnóstica y predictiva.

Resultados: El modelo clínico formado por el índice de pulsatilidad promedio mayor al percentil 95 de la arteria uterina y la edad materna mayor a 35 años conformo el modelo con el menor indicador de penalidad de Akaike en comparación con los otros modelos clínicos elaborados en el presente estudio, el índice de Youden fue 0.53. El área bajo la curva ROC fue de 0.75. Se obtuvo una sensibilidad de 71.5%, especificidad 72.1%, valor predictivo positivo 65.8%, valor predictivo negativo 91.2%.

Conclusiones: El uso del índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina asociado a la edad materna contribuyen a la formación de un modelo para discriminar RCIU; sin embargo, requiere de otros factores que permitan ajustar el modelo para una mayor tasa de detección.

Palabras claves: restricción del crecimiento intrauterino, valor predictivo, velocimetría Doppler, flujometría Doppler, arteria uterina, edad materna, Perú.

ABSTRACT

Introduction: Intrauterine growth restriction represents an important perinatal morbimortality and its detection varies according to clinical models and characteristics of each population.

Objectives: To evaluate if uterine artery Doppler and maternal age conform a clinical model with predictive capacity of intrauterine growth restriction in a wide sample of Peruvian population.

Materials and method: Observational, analytical, diagnostic test study. A total of 1344 pregnant women attended a national maternal perinatal reference center Level III in Peru between 2010-2018. The sample was randomly selected and divided: training sample and validation sample. In the analysis, multivariate analysis and measurement of diagnostic and predictive capabilities were applied.

Results: The clinical model formed by the average pulsatility index greater than the 95th percentile of the uterine artery and maternal age greater than 35 years made up the model with the lowest Akaike's penalty indicator compared to the other clinical models developed in the present study, Youden's index was 0.53. The area under the ROC curve 0.75. Sensitivity 71.5%, specificity 72.1%, positive predictive value 65.8%, negative predictive value 91.2%.

Conclusions: The use of the average pulsatility index of the uterine artery associated with maternal age contributes to the formation of a model to discriminate IUGR; however, it requires other factors to adjust the model for a higher detection rate.

Keywords: intrauterine growth restriction, predictive value, Doppler velocimetry, Doppler flowmetry, uterine artery, maternal age, Peru.

INTRODUCCIÓN

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una patología de manejo complejo y que está asociada a una importante morbimortalidad perinatal (1-3). Esta patología se encuentra asociada a prematuridad, asfixia intraparto, hipoglicemia, policitemia (3-6); y representa en muchas ocasiones un incremento significativo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (7). Así mismo, se espera un incremento en la morbimortalidad en los próximos años debido a cambios en el perfil epidemiológico materno, con embarazos cada vez más tardíos (8).

La RCIU en el Perú se presenta en promedio alrededor del 10% de los embarazos y varía en cada región del país (costa 9%, selva 12% y en la sierra 15%) (3); así como, según el riesgo del embarazo oscilando entre un 8% hasta un 21% (9).

A nivel fisiológico en la RCIU se produce una disminución de la perfusión placentaria, la cual se expresa en un incremento de la resistencia vascular

de las arterias uterinas (10,11); esto evidencia alteraciones en su evaluación Doppler del índice de pulsatilidad (IP) (9,12,13). La disminución del IP de las arterias uterinas es más pronunciada en los embarazos con un resultado normal y su incremento se asocia a complicaciones graves (13, 14).

La perfusión de la placenta en casos de RCIU presenta una alteración más pronunciada en el tercer trimestre de gestación; y en diversas investigaciones, estas alteraciones en el Doppler se asocian a un desenlace negativo (15-17). La evaluación longitudinal del crecimiento fetal del segundo al tercer trimestre presenta una capacidad predictiva baja para RCIU en comparación con la evaluación transversal de crecimiento fetal (18).

A pesar que existen estudios que señalan el uso del Doppler de arteria uterina para predecir RCIU (9,14,17,19,20); el valor del índice de pulsatilidad promedio de arterias uterinas varía según curvas referenciales propias de cada población (21-23); incluso es conocido que la deficiencia en el crecimiento fetal varía

fisiológicamente de acuerdo a características maternas propias entre otros factores externos, que pueden variar en cada población⁽²⁴⁾.

Recientemente un estudio realizado en Perú ha elaborado curvas referenciales de normalidad del IP de arterias uterinas para cada edad gestacional en población peruana, cuyos valores mayores al percentil 95 fueron validados para su uso en preeclampsia severa⁽²⁵⁾. Sin embargo, no se cuenta aún con una valoración de un modelo para predecir RCIU usando valores propios del Doppler de arterias uterinas en población peruana.

En la presente investigación se tiene como objetivo evaluar si el Doppler de arterias uterinas y la edad materna conforman un modelo clínico con capacidad predictiva de restricción del crecimiento intrauterino en una amplia muestra de población peruana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de prueba diagnóstica. El estudio fue realizado en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), centro de referencia nacional especializado nivel III-2 en el Perú, a partir de los datos de atenciones realizadas en el periodo 2010 y 2018.

Para el tamaño de muestra se consideró que la muestra total será fraccionada en muestra de entrenamiento (70%), muestra de validación (30%); así mismo, una proporción control-caso de 5:1. Se siguieron las recomendaciones de Peduzzi y col⁽²⁶⁾, para evaluación de modelos de regresión logística binaria, fijando el número de eventos por variable (EPV) mínimo de 30 en el grupo de validación; obteniéndose un total de 231 casos (diagnóstico de RCIU) y un total de 1123 controles (con peso normal al nacer). El muestreo fue realizado mediante aleatorización simple, tanto para la selección de muestra total, a partir del registro de información del INMP; así como, al momento de realizar la división de la muestra total en los grupos de entrenamiento y de validación.

Criterios de inclusión: a) gestantes cuya medición Doppler de arterias uterinas haya sido entre las 11 a 28 semanas de gestación, b) edad de la gestante previo al embarazo mayor de 18 años, c) peso fetal normal para la edad gestacional al momento de la

medición del Doppler de la arteria uterina entre las 11 a 28 semanas de gestación. Criterios de exclusión: a) gestante con historia clínica incompleta, b) presencia de marcadores ecográficos de cromosomopatía fetal, c) gestantes con enfermedades de daño renal, hepático y/o patología endocrina, d) gestante con estados hipertensivos del embarazo.

Variables de estudio:

Características sociodemográficas como edad de la madre expresada en años y clasificada en edad materna adulta (18-35 años) y edad materna de riesgo (mayor a 35 años), control prenatal (no adecuado: 0-5 y adecuado: mayor igual a 6), estado civil (casado, conviviente, divorciada, soltera, viuda), nivel de educación (primaria, secundaria y superior), ocupación (ama de casa, trabajo independiente, empleada); paridad (nulípara: 0 partos, primípara: 1 parto, múltipara: 2 a más partos); edad gestacional expresada en semanas según fecha de última regla confiable o ecografía del primer trimestre; peso al nacer considerado normal entre 2500 gr a 4000 gramos; se consideran fetos con RCIU los que presentaron los siguientes parámetros: Crecimiento del feto por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, acompañado de signos de compromiso fetal identificadas por Doppler o peso menor al percentil 3 para la edad gestacional, independientemente de las características del Doppler⁽²⁷⁾. Para el cálculo del peso estimado fetal se siguió la fórmula de Hadlock, el cálculo del percentil de crecimiento fue realizado mediante las curvas de Hadlock.

El valor del IP de la arteria uterina fue obtenido del registro médico, el cual fue medido en cada arteria uterina mediante ultrasonografía obstétrica abdominal por el médico especialista. La medición de la arteria uterina fue efectuada sobre el cruce de los vasos ilíacos, con un ángulo de insonación menor a 30°, con una velocidad de barrido de 50 a 100 mm/segundo y tamaño de caliper a la mitad del diámetro del vaso. Para la identificación de valores superiores al percentil 95 se tomaron valores referenciales del IP para cada edad gestacional propios de población peruana elaborados en el estudio de Limay *et al*⁽²⁵⁾.

Para el recojo de información, se identificaron los casos (diagnóstico de RCIU) y los controles (con peso normal al nacer) a partir de los diagnósticos

contenidos en el registro electrónico del INMP, identificando el registro del historial médico correspondiente. La información respecto a la ecografía Doppler y diagnóstico fetal, diagnóstico materno y variables sociodemográficas fueron recogidas a partir del historial médico.

Elaboración y Validación de modelos para RCIU:

Para el modelamiento predictivo la muestra total de 1344 participantes, fue dividida en muestra de entrenamiento (70%) y muestra de validación (30%).

1. Muestra de entrenamiento

Se estudiaron 775 controles (con peso normal al nacer) y 166 casos (diagnóstico de RCIU). Para el modelamiento predictivo de RCIU se conformaron 6 modelos según combinaciones de las variables de exposición de edad materna y valores del IP de la arteria uterina:

Modelo 1: IP promedio de las arterias uterinas mayor al percentil 95.

Modelo 2: edad materna mayor a 35 años.

Modelo 3: IP promedio de las arterias uterinas mayor al percentil 95 + edad materna mayor a 35 años).

Modelo 4: Valor numérico de la edad materna en años.

Modelo 5: Valor numérico del IP promedio de las arterias uterinas.

Modelo 6: Valor numérico del IP promedio de las arterias uterinas + valor numérico de la edad materna en años.

Se realizó un análisis multivariado para calcular el odds ratio ajustado de cada variable de exposición, se calculó la curva ROC y se evaluó la certeza diagnóstica identificando el mejor modelo.

2. Muestra de validación

Se estudiaron 348 controles (con peso normal al nacer) y 65 casos (con diagnóstico de RCIU). Los modelos obtenidos fueron aplicados sobre esta muestra, que es distinta a la que participo en la elaboración de los modelos. Se evaluó la curva ROC y los valores predictivos usando las variables de exposición del IP de las arterias uterinas y la edad materna.

Análisis estadístico:

Se realizó inicialmente un análisis bivariado entre las variables independientes con la variable dependiente usando la prueba de Chi cuadrado. En la

muestra de entrenamiento se realizó el modelamiento mediante regresión logística, aplicando un procedimiento de re-muestreo (balanceo de la categoría de riesgo en la variable dependiente) mediante la técnica resampling del paquete ROSE usando el programa estadístico R para garantizar una adecuada predicción. Se obtuvo un total de seis modelos y para identificar el modelo de mejor ajuste en la predicción del RCIU se utilizaron los indicadores de penalidad de Akaike (AIC), para comparar la capacidad discriminatoria se evaluó las curvas ROC mediante la prueba de DeLong para curvas ROC con una significancia <0.05 . Para ajustar y mejorar la capacidad de clasificación del modelo multivariado se utilizó el indicador de Youden para identificar una óptima sensibilidad y especificidad. En la muestra de entrenamiento se estimó la sensibilidad y especificidad con un IC 95%; mientras que en la muestra de validación se estimaron los valores predictivos con sus respectivos IC al 95%. El análisis de datos y modelamiento estadístico se realizó en el software libre R versión 3.6.

Aspectos Éticos:

En el presente estudio se realizó garantizando en todo momento la confidencialidad de la información personal de los participantes mediante codificación. Así mismo, se siguió las pautas éticas internacionales para la investigación elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) para la recolección, almacenamiento y uso de datos. La presente investigación conto con la aprobación del Comité Institucional de Ética del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima y el permiso institucional.

RESULTADOS

Se identificó en la muestra global una edad materna principalmente menor a 35 años (80.7%), en los casos de RCIU las gestantes presentaron con mayor frecuencia una edad mayor a 35 años (27.7%) y nulíparas (58.4%) (Tabla 1). No existió diferencias respecto a edades gestacionales al momento de la medición del IP de arteria uterina, entre los grupos que culminaron en diagnóstico de RCIU y peso normal al nacimiento ($p>0.05$) (Tabla 2).

En los seis modelos realizados el análisis las variables resultaron ser factores de riesgo para RCIU.

En el modelo 3, se observó que un IP promedio de la arteria uterina superior al percentil 95 es un factor de riesgo para RCIU (OR: 7.48; IC95%: 5.54-10.19) independientemente de la edad materna; así mismo, la edad materna mayor a 35 años (OR: 3.84; IC95%: 2.87-5.17) independientemente del Doppler de arteria uterina (Tabla 3).

Se observó que el modelo 3 conformado por el IP promedio de la arteria uterina mayor al percentil 95 para la edad gestacional ($IP_{ut} > P95$) asociado a la edad materna mayor a 35 años presentó el menor indicador de penalidad de Akaike entre los modelos desarrollados, se identificó como punto de corte el valor 0.53 usando el índice de Youden para discriminar la mayor certeza de RCIU (Tabla 3).

Algoritmo matemático desarrollado en el modelo 3:

$$p(x) = \frac{e^{(-1.24 + 1.35 * Edad_{mayor35} + 2.01 * IP_{ut} > P95)}}{1 + e^{(-1.24 + 1.35 * Edad_{mayor35} + 2.01 * IP_{ut} > P95)}}$$

El área bajo la curva (AUC) para identificar RCIU fue significativamente superior ($p < 0.005$) para el modelo 3 en comparación de los otros modelos desarrollados, tanto en la muestra de entrenamiento (AUC: 75.2%) como en la muestra de validación (AUC: 71.7%) (Figura 1). Al emplear tasas de falsos positivos fijas permite evidenciar que la sensibilidad para una tasa de falsos positivos fija de 10% fue del 47.32% (IC95%: 34.07-58.43); y la sensibilidad para una tasa de falsos positivos fija de 20% fue del 57.72% (IC95%: 44.53-69.09).

La capacidad diagnóstica del modelo 3 en la muestra de entrenamiento presentó una sensibilidad del 71.5% (IC95%: 67.3%-75.4%) y una especificidad del 72.14% (IC95%: 68.56%-75.52%) con una certeza diagnóstica para identificar RCIU del 71.9% (IC95%: 69.2%-74.4%). Mientras que, al aplicar el algoritmo del modelo 3 sobre la muestra de validación se obtuvo un valor predictivo negativo del 91.2% (IC95%: 85.9% - 93.1%), un valor predictivo positivo del 65.8% (IC95%: 61.8% - 80.1%) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

No se encontró en la literatura científica ningún estudio que haya evaluado en nuestra población rangos referenciales propios del IP de la arteria uterina para cada edad gestacional y su aplicación en la

detección de RCIU; aunque sí existe un estudio reciente que elaboró rangos referenciales propios del IP de arteria uterina en población peruana y evidenció su rendimiento en la detección de preeclampsia severa⁽²⁵⁾, estos valores referenciales para cada edad gestacional fueron usados para definir el percentil 95 del IP de la arteria uterina en el presente estudio, evaluando su asociación a la edad materna en modelos clínicos para la detección de RCIU.

Se observó, de forma significativa, que los fetos con RCIU tienen con mayor frecuencia un IP promedio de arteria uterina mayor al P95 en comparación con los fetos sanos, evidenciando la asociación del Doppler de la arteria uterina en el RCIU. Esto es concordante con el proceso fisiopatológico del feto enfermo que se evidencia en el deterioro hemodinámico^(28,29); así mismo, es conocida que la disminución del IP de la arteria uterina es más pronunciada en los embarazos con un resultado normal y que su incremento se asocia a complicaciones graves^(13,14), en presencia de insuficiencia utero-placentaria el Doppler de arteria uterina puede detectar cambios en la perfusión placentaria⁽³⁰⁾. En el presente estudio se evidenció la asociación significativa de los valores del P95 del IP de arteria uterina a RCIU independientemente de la edad materna.

Se encontró que los fetos con RCIU presentaron edades gestacionales mayores a las del grupo de fetos sanos; lo cual coincide con estudios previos donde la perfusión de la placenta en la RCIU presenta una alteración más pronunciada en edades gestacionales mayores y se asocia a un desenlace negativo^(15,16,31), de igual forma se observó una edad materna avanzada en este grupo de fetos con RCIU concordante con los factores de riesgo maternos entre ellos la edad materna reportado en estudios previos⁽³²⁾.

A pesar de los avances en el diagnóstico prenatal, la detección de RCIU aún no se encuentra bien establecido, lo cual puede deberse a que el valor del IP promedio de arterias uterinas y otros índices varían entre poblaciones; por lo cual deben adaptarse curvas referenciales propias para cada población⁽²¹⁻²³⁾. En el presente estudio de los 6 modelos elaborados para detección de RCIU en una población como la nuestra, el modelo 3 conformado por el IP promedio mayor al

percentil 95 de la arteria uterina y la edad materna mayor a 35 años presento un mayor rendimiento diagnóstico en comparación a los otros modelos elaborados.

El algoritmo matemático del modelo 3 presento una curva de rendimiento diagnóstico significativamente mayor en comparación a otros modelos elaborados en el presente estudio; presentando un área bajo la curva de 0.75 en la muestra de entrenamiento y de 0.72 en la muestra de validación, lo cual evidencia la validez del modelo para su aplicación en RCIU, siendo similares a otros estudios cuyos modelos que incluso incluyen otros factores de riesgo y de laboratorio adicionales para detección de RCIU (33,34). Esto resalta la importancia de usar rangos referenciales específicos para una determinada población.

En el estudio de Gonzáles *et al* (33), realizado a partir de características maternas, IP de las arterias uterinas y los factores de screening de aneuploidia encontraron un área bajo la curva de 0.703 incrementando el área bajo la curva a 0.735 al añadir el volumen placentario. Yu *et al* (34) usando la combinación de marcadores bioquímicos del primer trimestre (proteína plasmática A asociada al embarazo, la gonadotropina coriónica humana β libre, metaloproteasa 12 y la proteína placentaria 13) asociado al Doppler de la arteria uterina encontraron un área bajo la curva de 0.80 y una tasa de detección con una sensibilidad del 68%; mientras que en el presente estudio la sensibilidad encontrada fue del 71% y una especificidad del 69.9%. Han-Sung *et al* (35) observaron que independientemente del aumento del peso materno anormal, el Doppler de la arteria uterina presento una sensibilidad de 31.5%, especificidad de 88%, un valor predictivo positivo de 24.5% y un valor predictivo negativo de 91.2%; mientras que, Sotiriadis *et al* (20) señalaron que un modelo de detección del primer trimestre (método de concepción, tabaquismo, estatura materna, proteína plasmática A asociada al embarazo y el IP de la arteria uterina) presento una predicción de RCIU del 50.0% de los diagnósticos prenatales; mientras que, un modelo que combina los parámetros de detección del primer y segundo trimestre (método de concepción, tabaquismo, proteína plasmática A asociada al embarazo, peso fetal estimado del segundo trimestre, índice de

circunferencia de la cabeza / circunferencia abdominal y el IP de la arteria uterina) detecto el 78.6% de los diagnósticos prenatales de RCIU, con un área bajo la curva del 0.855. Estos valores predictivos se contrastan con el presente estudio, donde se obtuvo un valor predictivo positivo del 65.8% y un valor predictivo negativo del 91.2% en el modelo 3. Estas diferencias pueden deberse a las características propias de cada población (22,23) y a la calibración de los modelos durante su elaboración, así mismo se corrobora que la aplicación de los modelos presenta mayor rendimiento a edades gestacionales más tardías. Es importante considerar que la deficiencia del crecimiento fetal varía fisiológicamente de acuerdo a características maternas propias y otros factores externos que pueden variar en cada población (24).

El presente estudio presenta las limitaciones de no incluir otros factores que podrían mejorar el ajuste del modelo para la discriminación de RCIU. Sin embargo, a pesar de elaborar un modelo a partir de solo valores locales del IP de arteria uterina y de la edad mayor a 35 años se observó que estas variables aportan en la discriminación de RCIU y pueden considerarse en posteriores modelos que incluyan otras características maternas. No obstante, la utilidad de unos u otros modelos debe adaptarse al contexto poblacional de cada país, por sus diversos factores de riesgo y características propias en la evolución de la gestación.

CONCLUSIONES

El uso de los valores locales del IP promedio de la arteria uterina, propios en nuestra población, asociado a la edad materna contribuyen al modelamiento para discriminar la ocurrencia de RCIU. Permite informar de las probabilidades de presentar restricción del crecimiento intrauterino o de descartar esta patología, más aún en mujeres con edad mayor a 35 años. Sin embargo, el solo uso de valores locales del IP de arteria uterina para la edad gestacional no es suficiente para formar un modelo predictivo con una alta tasa de detección de RCIU en una población como la nuestra.

REFERENCIAS

1. Pimiento L, Beltrán M. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2015; 80(6): 493-502.
2. Maulik D. Fetal Growth Restriction: The Etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):228-35.
3. Ticona-Rendón M, Pacora-Portell P, Huanco-Apaza D, Ticona-Vildoso M. Retraso del crecimiento intrauterino en el Perú: factores estresantes y resultados perinatales en hospitales del Ministerio de Salud. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82:725-736.
4. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13(3):157-62.
5. Palloto E, Kilbride H. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):257-69.
6. Olusanya B. Intrauterine growth restriction in a lowincome country: Risk factors, adverse perinatal outcomes and correlation with current WHO Multicenter Growth Reference. *Early Hum Dev.* 2010; 86:439-44.
7. Garite TJ, Reese C, Thorp J. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:481-487
8. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005; 366 (9499):1797-1803.
9. Cnossen JS, Morris RK, Ter Riet G, Mol BW, Van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008; 178(6):701-711.
10. Afrakhteh Maryam, Moeini Aida, Taheri Morteza Sanei, Haghightatkah Hamid Reza, Fakhri Mohammad, Masoom Nina. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2014; 36(1): 35-39.
11. Quintero J, Villamediana J, Paravisini I, Brito J, Cadena L. Velocimetría Doppler de la arteria uterina como factor de predicción de preeclampsia y crecimiento fetal restringido. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002; 62 (3):153-159.
12. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon Le, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171-178
13. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, del Río M, Borobio B, et al. Uterine Doppler at 11-14 weeks gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 490-494.
14. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(5):500-507.
15. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):237-238.
16. Contro E, Cha DH, De Maggio I, Ismail SY, Falcone V, Gabrielli S, et al. Uterine artery Doppler longitudinal changes in pregnancies complicates with intrauterine growth restriction without preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014; 34(13):1332-6.
17. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015; 386(10008):2089-2097.
18. Caradeux J, Eixarch E, Mazarico E, Basuki TR, Gratacós E, Figueras F. Second- to third-trimester longitudinal growth assessment for prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(2):219-224.
19. Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, Sairanen M, Kouru H, Parra-Saavedra M, et al. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening

- model in the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(5):603-611.
20. Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, Papaioannou GK, Chorozioglou G, Dinas K, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(1):55-61.
 21. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestación. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(2): 128-132.
 22. Alves JA, Silva BY, de Sousa PC, Maia SB, Costa Fda S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2013; 35(8): 357-362.
 23. Borges A, Rodrigues T, Tonni G, De Almeida P, D'amico L, Martins W, et al. Reference range for uterine artery Doppler pulsatility index using transvaginal ultrasound at 20–24w6d of gestation in a low-risk Brazilian población. *Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016; 17(1): 16-20.
 24. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23(6):741-9.
 25. Limay-Ríos A, Espinola-Sánchez M, Ingar-Pinedo J, Huertas-Tacchino E, Castillo-Urquiaga W, Ventura-Laveriano W, et al. Validation of ultrasound criteria for prediction of severe preeclampsia in a Peruvian population. *Prog Obstet Ginecol* 2019; 62(3):260-265.
 26. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford T, Feinstein A. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49:1373–9.
 27. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204 (4): 288-300.
 28. Martínez-Rodríguez P, Oliva-Cáceres L. Flujoimetría Doppler en Medicina Materno Fetal. *Rev Med Hondur.* 2014; 82(1): 27-32.
 29. Mohamed M, Nodarse A, Pérez J, Pouymiró T, Guzmán R, Nápoles M, Casagrandi D, Pérez J. Valor de la flujoimetría Doppler de arterias uterinas para la predicción de algunas complicaciones en gestantes con hipertensión arterial crónica. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2007;33(2).
 30. Triunfo S, Crovetto F, Rodriguez-Sureda V, Scazzocchio E, Crispi F, Dominguez C, Gratacos E, Figueras F. Changes in uterine artery Doppler velocimetry and circulating angiogenic factors in the first half of pregnancies delivering small-for-gestational age neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 357–363.
 31. Malik R, Saxena A. Role of color Doppler indices in the diagnosis of intrauterine growth retardation in high-risk pregnancies. *J Obstet Gynaecol India.* 2013; 63(1):37-44.
 32. Litwińska E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(3): 439-448.
 33. González-González NL, González-Dávila E, González Marrero L, Padrón E, Conde JR, Plasencia W. Value of placental volume and vascular flow indices as predictors of intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 212:13-19.
 34. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(3):358-361.
 35. Han-Sung K, Young-Han K, Yong-Won P. Uterine artery Doppler velocimetry and maternal weight gain by the mid-second trimester for prediction of fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1291-1295. 2

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Descripción de las características sociodemográficas de las gestantes.

Características maternas	Total		RCIU		Peso normal al nacer	
	N=1344	%	n=231	%	n=1113	%
Edad materna						
Menor a 35	1084	80.7%	167	72.3%	917	82.4%
Mayor a 35	260	19.3%	64	27.7%	196	17.6%
Control prenatal						
No adecuado	1084	80.7%	152	65.8%	932	83.7%
Adecuado	260	19.3%	79	34.2%	181	16.3%
Paridad						
Nulípara	628	46.7%	135	58.4%	493	44.3%
Primípara	267	19.9%	31	13.4%	236	21.2%
Múltipara	449	33.4%	65	28.1%	384	34.5%
Estado civil						
Casado	109	8.1%	25	10.8%	84	7.5%
Conviviente	635	47.2%	80	34.6%	555	49.9%
Soltero	600	44.6%	126	54.5%	474	42.6%
Nivel de educación						
Primaria	172	12.8%	18	7.8%	154	13.8%
Secundaria	816	60.7%	185	80.1%	631	56.7%
Superior	356	26.5%	28	12.1%	328	29.5%
Ocupación						
Ama de casa	775	57.7%	131	56.7%	644	57.9%
Independiente	146	10.9%	58	25.1%	88	7.9%
Empleado	423	31.5%	42	18.2%	381	34.2%

Tabla 2. Descripción de la edad gestacional, al momento de medición del índice de pulsatilidad de la arteria uterina, distribuida según casos de RCIU o peso normal al nacer.

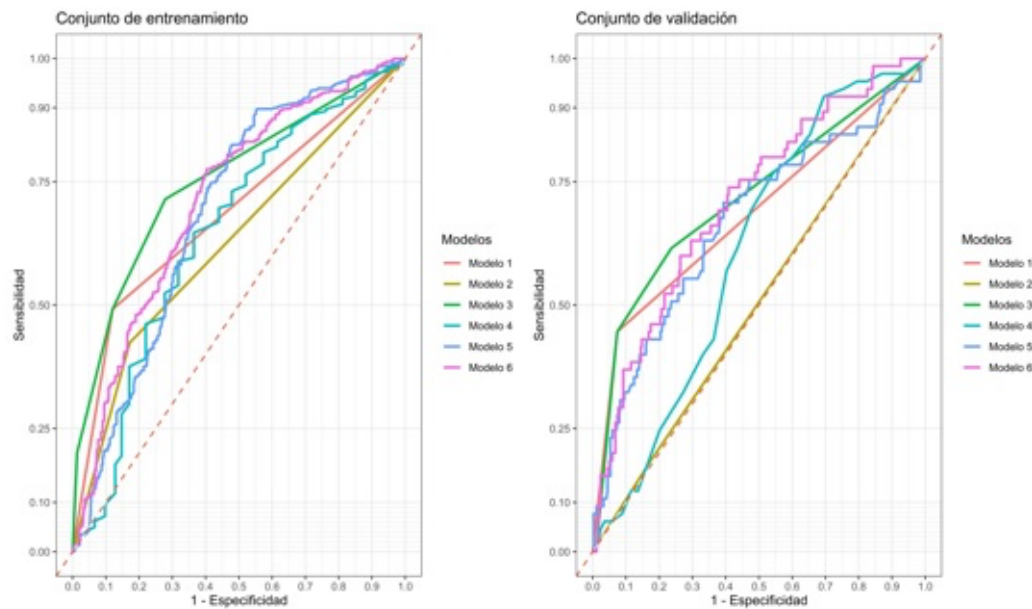
Edad gestacional	Total		RCIU		Peso normal al nacer		p
	n	%	n	%	n	%	
11 - 14 semanas	416	31.0%	66	28.6%	350	31.4%	0.43
15 - 28 semanas	928	69.0%	165	71.4%	763	68.6%	
Total	1344	100.0%	231	100.0%	1113	100.0%	
Promedio	19.42		19.81		19.35		0.22
Desviación estándar	5.09		5.21		5.07		

Tabla 3. Análisis de modelos de regresión logística para la predicción de Restricción del crecimiento intrauterino en la muestra de entrenamiento.

Modelos	Variabes	Coef	OR - IC 95%	AIC	PC- Youden
M1	IP_ut>P95	1.96	7.07 (5.30 - 9.51)	1392.50	0.75
M2	Edad materna >35 años	1.27	3.55 (2.72 - 4.65)	1501.40	0.65
M3	IP_ut>P95	2.01	7.48 (5.54 - 10.19)	1309.90	0.53
	edad materna >35 años	1.35	3.84 (2.87 - 5.17)		
M4	Edad materna	0.08	1.08 (1.06 - 1.10)	1522.70	0.44
M5	IP_ut	1.13	3.10 (2.45 - 3.94)	1494.90	0.35
M6	IP_ut	1.08	2.96 (2.33 - 3.77)	1439.80	0.39
	Edad materna	0.07	1.08 (1.06 - 1.10)		

IP_ut: Índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina; P95: percentil 95; AIC: índice de Akaike; PC: punto de corte.

Figura 1. Comparación entre Curvas ROC de los modelos clínicos elaborados para Restricción del crecimiento Intrauterino.



Modelos	Variabes	Área bajo la curva ROC	
		Entrenamiento	Validación
M1	IP_ut>P95	68.6%	68.6%
M2	Edad materna >35 años	62.6%	50.5%
M3*	IP_ut>P95 + edad materna >35	75.2%	71.7%
M4	Edad materna	64.8%	60.9%
M5	IP_ut	68.9%	67.0%
M6	IP_ut + edad materna	71.4%	71.0%

*Modelo de referencia (prueba de Delong para comparar curvas ROC, p<0,05)

IP_ut: Índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina; P95: percentil 95

Tabla 4. Capacidad diagnóstica y predictiva del modelo 3 para detección de restricción del crecimiento intrauterino.

Análisis	Modelo 3	
	Valores (IC 95%)	
Certeza diagnóstica	71.86%	(69.18% - 74.43%)
Sensibilidad	71.49%	(67.30% - 75.41%)
Especificidad	72.14%	(68.56% - 75.52%)
Valor Predictivo Positivo	65.80%	(61.84% - 70.19%)
Valor Predictivo Negativo	77.13%	(73.47% - 80.08%)