

METODO CLINICO PARA DIAGNOSTICAR LA EDAD GESTACIONAL EN EL RECIEN NACIDO

TRABAJO DE TESIS DE DOCTORADO

Dr. HAROLDO CAPURRO

* Efectuado en la Clínica Ginecotocológica "B", Facultad de Medicina, Universidad de la República, y en el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP), OPS/OMS, Uruguay.

**METODO CLINICO PARA DIAGNOSTICAR LA
EDAD GESTACIONAL EN EL RECIEN NACIDO.**

**Trabajo de Tesis
presentado por
Dr. Haroldo Capurro**

*** Efectuado en la Clínica Ginecotocológica "B", Facultad de
Medicina, Universidad de la República, y en el Centro
Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano
(CLAP), OPS/OMS, Uruguay.**

2899-

BIBLIOTECA

**Centro Latinoamericano de Perinatología
y Desarrollo Humano (CLAP)**

Montevideo - Uruguay

Organización Panamericana de la Salud

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA**

BIBLIOTECA

CONSEJERO DE TESIS

Prof. Dr. Daniel Fonseca.
Profesor Adjunto del Instituto de Pediatría.
Pediatra consultor del CLAP.
Facultad de Medicina
Universidad de la República
Montevideo - Uruguay

DEDICATORIA.

A mi esposa Marta:

Por su apoyo, estímulo y comprensión.

A mis hijas:

Silvina, Patricia y Virginia.

A mis padres:

Por la guía, apoyo y ayuda recibida para mi formación profesional.

A mis suegros:

Por la ayuda y estímulo ofrecido.

AGRADECIMIENTOS.

A personas que contribuyeron a mi formación como médico:

- Docentes del pregrado de la Facultad de Medicina de Montevideo.
- Profesores y Docentes del Instituto de Pediatría: Prof. R. C. Negro, Prof. Dr. A. R. Guerra, Prof. D. Fonseca, Prof. C. Bauzá, Prof. S. Fabius.
- Prof. R. Caldeyro-Barcia, director del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP).
- Dr. O. Althabe, Consultor de la OPS/OMS en el CLAP.
- Prof. D. Fonseca, consejero del presente Trabajo de Tesis, que me introdujo en el estudio de la Neonatología y me impulsó al estudio en particular de la edad gestacional de los recién nacidos.
- A los Prof. Crottogini y Pose, responsables de la Cátedra de la Clínica Ginecotológica "B" durante el período de tiempo que realicé el presente Trabajo de Tesis.

AGRADECIMIENTOS.

A personas que contribuyeron en la realización del Trabajo de Tesis:

Departamento de Computación y Estadísticas del CLAP;

Dr. S. Konichezky, Dr. F. Nieto, A. M. Ríos.

Departamento de Fotografía y Dibujo del CLAP:

Sr. J. Cobelo, Sr. J. C. Iglesias, Sr. J. C. Costa, Sr. M. A. Robaina

Personal de Secretaría del CLAP:

En particular a la Srta. Lidia Weissman.

Personal de Médicos y Enfermeras de Nursery del Hospital de

Clínicas, piso 16, Clínica Ginecotocológica "B".

INDICE

Pág.

CAPITULO I

Introducción.....	1
-------------------	---

CAPITULO II

Conceptos Básicos de Crecimiento,	
Desarrollo y Maduración.....	3

CAPITULO III

Crecimiento, Desarrollo y Maduración	
en el Feto Humano.....	5

CAPITULO IV

Medidas del Crecimiento Fetal.....	7
------------------------------------	---

CAPITULO V

Crecimiento Fetal Normal.....	9
-------------------------------	---

CAPITULO VI

Alteraciones del Crecimiento	
Intrauterino.....	13

CAPITULO VII

Importancia de la Edad Gestacional en la	
Morbi-mortalidad Neonatal.....	16

CAPITULO VIII

Métodos utilizados para determinar la	
Edad Gestacional.....	20

CAPITULO I.

INTRODUCCION

El presente trabajo es un estudio prospectivo comenzado en 1971, en que empezamos a aplicar, para diagnosticar edad gestacional en los recién nacidos del Hospital de Clínicas, Clínica Ginecotocológica "B", el método propuesto por Dubowitz.

Lo extenso y laborioso del mismo hizo que no tuviera mucha aceptación entre los médicos que trabajaban en dicho Servicio de Recién Nacidos, a pesar de los buenos resultados que se obtenían cuando éste se realizaba.

Nuestra inquietud por simplificar dicho método nos llevó a un estudio más profundo del mismo.

La reducción de variables y las modificaciones de sus respectivos puntajes, al punto de dar una lectura directa de la edad gestacional en días, fue posible gracias a la integración multidisciplinaria entre clínicos y bioestadísticos.

Por otro lado, la importancia del tema en lo que se refiere a la morbi-mortalidad neonatal justificaba la más alta dedicación para el mismo.

En el Uruguay, así como en otros países, las lesiones del parto y la prematurez siguen diezmando nuestra población infantil.

La tercera parte de las muertes infantiles que suceden antes del primer año de vida son consecuencia de estas causas. Ambas ligadas a problemas perinatológicos aún sin resolver correctamente.

El estudio del crecimiento y desarrollo humano es un campo fértil para que investigadores y clínicos se unan con un sólo fin: disminuir la morbi-mortalidad feto-neonatal.

CAPITULO II

2. - CONCEPTOS BASICOS DE CRECIMIENTO, DESARROLLO,

Y MADURACION.

2.1. - CRECIMIENTO.

Es el aumento de tamaño de un animal o de un órgano dado, que resulta de la aposición ininterrumpida de proteínas y algunos lípidos (83).

Todo crecimiento se hace a expensas del número de células (hiperplasia) y del tamaño celular (hipertrofia).

A nivel celular la información genética en las células está incorporada al Acido Desoxirribonucleico (DNA) (34)(83) que tiene dos funciones:

a) autoduplicación por lo que asegura a las células hijas la herencia genética de las células madres.

b) Síntesis de proteínas a través del ácido ribonucleico mensajero (RNA) que asegura la formación proteica del esqueleto celular.

2.2. - DESARROLLO.

Se define como la posibilidad de una estructura dada, de cumplir con determinada función (28).

El Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) (43) con sede en Guatemala, intenta aclarar algunos de estos términos con el fin de dar unidad de criterio y evitar la confusión existente en la literatura. Destaca que sus definiciones no son originales y dice: "crecimiento es el proceso por el cual se incrementa la masa de un ser vivo, incremento que se produce por el aumento del número de células o de la masa celular".

"Desarrollo es el proceso por el cual los seres vivos logran mayor capacidad funcional de sus sistemas y se produce a través de los fenómenos de crecimiento, especialización e integración".

Falkner (28) dice que crecimiento y desarrollo son palabras gemelas y los conceptos que implican cada una de ellas están mezclados. Ambas evolucionan paralelamente hacia un mismo fin: la maduración del organismo.

No existe un sólo período de la vida en que crecimiento y desarrollo estén separados o dicho de otro modo "no puede haber crecimiento sin cambios en la composición o función" (35). Crecimiento y desarrollo son procesos dinámicos.

El crecimiento y desarrollo de un ser son función directa del tiempo pero ello ~~no~~ se realiza de manera homogénea (83).

2.3. - MADURACION.

Es la suma de procesos mediante los cuales se alcanza el más pleno desarrollo físico y mental (15).

Linneweh (45) en 1958, citado por Uwe Stave (77) define maduración como la diferenciación morfológica y funcional genéticamente determinada.

Representa el estadio final del crecimiento y desarrollo de células, tejidos y órganos y en la especie humana la maduración total del organismo se alcanza en la Edad Adulta (7).

CAPITULO III

3. - CRECIMIENTO, DESARROLLO Y MADURACION EN EL FETO HUMANO.

Los períodos embrionarios y fetales son los de más rápida velocidad de crecimiento. Por lo tanto, constituyen un período muy lábil de la vida del ser. Diferentes noxas pueden alterarlo con relativa facilidad.

El crecimiento embrionario y fetal es inseparable de la diferenciación de las células y tejidos que se produce en la especie humana fundamentalmente en las primeras etapas de la gestación (período de organogénesis) y más concretamente durante los primeros 2 meses de vida intrauterina (32). A partir de ese momento los órganos ya formados comienzan a diferenciarse para cumplir las funciones específicas, a cada uno de ellos. Estas etapas del Desarrollo Humano se realizan gradualmente a través del tiempo hasta alcanzar la maduración, concepto ya definido anteriormente (15).

Cada órgano, aparato o sistema del feto inicia a una determinada edad su desarrollo y este comienzo no es simultáneo. Tampoco la madurez de los diferentes órganos, aparatos y sistemas es alcanzada a un mismo tiempo, lo que quiere decir que los ciclos madurativos no son sincrónicos y en cualquier instante se pueden hallar en un mismo individuo, órganos en distintos grados de maduración (7).

Como ejemplo vemos que mientras el Sistema Respiratorio está maduro en las primeras etapas de la vida post-natal, el Sistema Nervioso Central recién termina de madurar en la edad adulta.

De acuerdo con estos conceptos tengamos presente que cuando hablemos de madurez tenemos que referirla a una función determinada o al organismo

en sí, pero siempre en función del tiempo; o sea, de la edad del producto.

Se define como Madurez Fetal la suma integrada de procesos mediante los cuales el ser está en condiciones anatómicas y funcionales de adaptarse a la vida extrauterina (7). Ello está condicionado en gran parte por el grado de maduración pulmonar. Un adecuado intercambio gaseoso determina una alta posibilidad de sobrevivir como recién nacido (RN).

El grado mínimo de maduración pulmonar para que se pueda efectuar la Hematosis es alcanzado por el feto, alrededor de la 26-28 semana de vida intrauterina por lo que esto marca el límite de la viabilidad.

Por otro lado la expulsión del producto fuera de la cavidad uterina conduce a una serie de modificaciones de los diferentes órganos, aparatos y sistemas como ser Circulatorio, Digestivo, Renal y Nervioso entre otros (41) que a su vez se irán perfeccionando con el avance de la gestación. La maduración prenatal prepara al RN para la adaptación post-natal, y sobre esta base Lineweh (45) define la adaptación neonatal como la maduración acelerada por estímulos exógenos.



CAPITULO IV

4. - MEDIDAS DEL CRECIMIENTO FETAL.

Se han usado hasta el presente dos tipos de criterios: (32) morfológicos y funcionales o fisiológicos:

4.1. - a) Criterios morfológicos: Se ha usado fundamentalmente la Antropometría y fue Falkner (27) quien dio un nuevo empuje al valor de las mediciones bien realizadas en los RN. El más utilizado es el peso del producto que evalúa el aumento global de masa o sea crecimiento.

Otros parámetros antropométricos como la talla, longitud de los segmentos (longitud céfalo-púbica, brazada, longitud del pie) perímetros cefálicos, torácico y abdominal han sido menos utilizados por la mayor dificultad de obtener medidas exactas y reproducibles.

Miller (52)(53) en recientes trabajos, estudia detalladamente la talla, el cociente talla-perímetro cefálico y el espesor de tejidos blandos subcutáneos en los RN, y señala un complejo índice pondo-estatural que parece ser un buen estimador del crecimiento intrauterino.

4.2. - b) Criterio fisiológico: Cada vez se le está dando mayor importancia y uno de ellos desarrollado por Sinclair y Silverman (75) consiste en medir la masa de tejido metabólicamente activo en RN humanos determinando el consumo basal de oxígeno. Encontraron que el aumento del mismo guarda una relación lineal con la edad gestacional y no con el peso del producto.

En cambio, Meschia (51) y Dawes (22) demostraron que con el avance de la edad gestacional (EG), el consumo de oxígeno cae ligeramente cuando se relaciona con el peso fetal, en estudios realizados en fetos de oveja.

Los trabajos de Winick (83) y Widdowson (82) demuestran, estudiando
varios órganos de fetos de diferentes edades gestacionales, que hay un aumento
lineal de DNA hasta la semana 25. Después el ritmo de crecimiento se hace
más lento.

CAPITULO V.

5.- CRECIMIENTO FETAL NORMAL.

Cualquier parámetro que se utilice para medir crecimiento intrauterino debe relacionarse con la edad del producto.

Ya vimos que crecimiento, desarrollo y maduración fetal evolucionan con el tiempo de estadía del feto en el medio intrauterino, o sea, con la Edad Fetal, lo que es sinónimo de Edad Gestacional. Esta se define como el tiempo transcurrido entre la fecundación y un momento dado del embarazo (78).

Para el RN edad gestacional es el tiempo transcurrido entre la fecundación y el nacimiento.

Como el momento de la concepción es difícil de precisar, se usa el tiempo de amenorrea como equivalente de EG. Se debe tener en cuenta que dicho tiempo siempre es mayor que la EG verdadera.

Tiempo de Amenorrea es el período comprendido entre la fecha del primer día de la última menstruación y un momento dado del embarazo o bien para el RN, hasta el momento del parto.

De cualquier manera aunque con pequeñas diferencias (7 a 15 días) ambos conceptos, miden el tiempo de estadía del producto en el útero o sea la Edad Fetal.

Correlacionando uno de los parámetros que miden crecimiento con el tiempo de amenorrea, se pueden construir curvas de crecimiento intrauterino.

El más usado de aquellos es el Peso del producto y en base a él se han

elaborado curvas que relacionan peso con tiempo de Amenorrea (en semanas) siendo de las más conocidas, las de Battaglia y Lubchenko (5) en Denver, Colorado y Jurado-García (38) en México.

Cada país, lugar o región debe elaborar su propia curva de crecimiento intrauterino ya que diversos factores, climáticos, raciales, socio-económicos y culturales influyen de manera importante en el peso fetal y las curvas de normalidad de peso y EG no son comparables en los diferentes países, lugares o regiones.

En nuestro país, Benedetti, Alvarez y Scavarelli (11) construyeron la curva nacional de crecimiento intrauterino estudiando 1019 fetos y RN en el Hospital Pereyra Rossell. Es en esta curva en la que nos debemos guiar en el Uruguay para ver si un RN es de peso adecuado o no para la EG.

Algunas curvas de crecimiento intrauterino se han elaborado relacionando, ya sea la talla, el perímetro cefálico o el cociente peso-talla con el tiempo de amenorrea, fueron confeccionadas por la Dra. Lubchenko (4').

5.1.- CLASIFICACION DE LOS RECIEN NACIDOS.

Con estos elementos podemos clasificar al RN de peso adecuado, para su EG (eutróficos); alto peso para su EG (hipertróficos); o bajo peso (hipotróficos).

Los límites de normalidad en las curvas de crecimiento intrauterino de Lubchenko (5) y Jurado-García (38) son los percentiles 10 y 90 mientras que para Benedetti (11) son ± 2 desvíos standard.

Pero esta clasificación es aún incompleta. Battaglia y Lubchenko (5) propusieron clasificar a los RN en pretérmino, término o postérmino en relación al tiempo de amenorrea que el producto había permanecido en el útero.

Uniendo el criterio ponderal (peso en gramos) con el criterio madurativo cronológico (tiempo de amenorrea en semanas).

Obtenemos 9 grupos de RN:

Pretérmino	{	Hipertrófico
		Eutrófico
		Hip o trófico
Término	{	Hipertrófico
		Eutrófico
		Hipotrófico
Postérmino	{	Hipertrófico
		Eutrófico
		Hipotrófico

Esta clasificación mucho más racional que las anteriores, fue aceptada por la Academia Americana de Pediatría (1) y aclaraba muchas de las dudas que había en el pasado para la definición de prematurez. Así, desde principios de siglo, Budín en 1902 (19), define prematureo como el RN de menos de 37 semanas de gestación, hasta que en 1920 Ylppo (86) define como RN prematureo, el que pesa menos de 2500 gramos, lo que fue apoyado por el Comité de Expertos de la Liga de las Naciones (37) en 1937.

En 1949 la Organización Mundial de la Salud (84) considera ~~extensamente~~ el problema ya que ve que muchos RN de menos de 2500 gramos no eran prematuros, sino que eran niños que tenían un retardo de su incremento intrauterino. De ahí que en 1961 el Comité de expertos de la Organización Mundial

de la Salud (85) define a los RN de menos de 2500 gramos como RN de bajo peso, pero nada aclara respecto a su maduración, hasta que el mismo Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (58) reunido en Ginebra, en 1970, define:

"Nacimientos antes de término los que se producen antes de la 37 semana (259 días) de gestación (calculada a partir del primer día de la última menstruación) nacimientos de término los que se producen entre la 37 y 42 semanas de gestación (259-294 días) y nacimientos después del término los que se producen después de la 42 semana (más de 294 días)".

CAPITULO VI

6. - ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

El crecimiento puede estar alterado en más (hipercrecimiento) o en menos (hipocrecimiento).

6.1. - HIPERCRECIMIENTO FETAL.

La mayoría de estos casos son RN hijos de diabéticas, por eso su incidencia en la población general depende en gran parte de la incidencia de esa patología.

El contenido de proteínas, el número de núcleos y la cantidad de citoplasma, están aumentados y ello parece ser debido a alguna acción de la insulina que está en exceso y nada tendría que ver la hormona del crecimiento (34).

Fuera de la diabetes, se ha demostrado la influencia de factores hereditarios transmitidos genéticamente por la madre, que aceleran el crecimiento (59).

En el Hospital de Clínicas, durante el año 1972 (20) el porcentaje de RN hipertróficos para su EG fue de 6,8 %, y ello estaba en relación con el alto porcentaje de embarazadas diabéticas que se atienden en este Hospital.

6.2. - HIPOCRECIMIENTO FETAL.

Son los RN hipotróficos o sea de bajo peso para su EG. El porcentaje en el Hospital de Clínicas, durante 1972 (20) fue de 7,8 %.

En estos casos las causas pueden ser de dos tipos:

6.2.1. - Factores genéticos (cromosómicos o extracromosómicos). Cuando éstos están alterados, se altera la información necesaria para la integración, organización y diferenciación celular (40). El factor genético reside en el feto y al igual que algunas infecciones (rubeola, toxoplasmosis, enfermedad por inclusión citomegálica) actúan fundamentalmente en la etapa de organogénesis (hiperplasia celular) e inhiben la mitosis (36) y cuya consecuencia no sólo es un retardo de la velocidad de crecimiento, sino alteraciones en el desarrollo de diversos sistemas dando lugar a malformaciones de diversa índole (43).

Lubchenko (46) y Reisman (65) muestran la alteración del crecimiento en diversas anomalías cromosómicas dejando establecido el último de los autores (65) que muchos de estos fetos terminan en abortos o mortinatos. Los sobrevivientes tendrán su longevidad disminuida y una incapacidad para vivir de manera normal, y de reproducirse.

6.2.2. - Factores ambientales. Cuando uno o varios factores actúan después del 6º mes de vida intrauterina (etapa de hipertrofia celular) limitando el aporte de nutrientes se afecta fundamentalmente la aposición de masa del producto, lo que se refleja por un bajo peso al nacer. Si la causa actúa antes del 6º mes puede alterarse también la talla (39).

En todos estos casos las causas no residen en el feto y fueron agrupadas por Benedetti en su Tesis de Doctorado (10) en causas maternas y causas anexiales.

Dentro de las causas maternas: Se destacan:

a) Factores biológicos de la madre como la edad (menos de 15 ó más de 40 años), la paridad, el bajo peso materno, la baja talla, todos ellos asociados con bajo peso de los RN.

b) Patologías como la toxemia, hipertensión arterial e infección.

Estas causas Jurado-García (38) las agrupa bajo el grupo de factores dependientes del matroambiente. La estructura familiar y el estado socio-económico-cultural deficitario de una población dada, los califica como grupo de factores dependientes del macroambiente. Estos últimos influyen enormemente en el peso del producto al nacimiento.

Las causas anexiales o alteraciones del microambiente de Jurado-García responden a la alteración de una o más de las siguientes estructuras: placenta, cordón umbilical, líquido amniótico y membranas ovulares.

Es a estos RN que Usher (80) les llama desnutridos fetales que son todos aquellos RN de bajo peso para la edad gestacional en quienes no hay causa infecciosa, anomalía cromosómica, genética o de otra índole en el feto que explique el pequeño tamaño.

CAPITULO VII

7. - IMPORTANCIA DE LA EDAD GESTACIONAL EN LA MORBI-MORTALIDAD NEONATAL.

Conocer la EG de los RN es de enorme importancia para ubicar al niño dentro de las curvas de crecimiento intrauterino. En base a ello podremos realizar un pronóstico vital y prevenir y/o diagnosticar y tratar rápidamente algunas de las patologías más frecuentes en cada grupo de RN.

7.1. - Erhart (26) y Jurado-García (38) encuentran que las mayores cifras de mortalidad neonatal se hallan entre los RN de pretérmino (los 3 grupos) y los hipotróficos.

Nosotros en el Hospital de Clínicas (20) vimos que el 92 % de las muertes neonatales acaecidas ese año eran RN de pretérmino y dentro de ellos la mayor incidencia fue la de los de pretérmino hipotróficos de los cuales fallecieron 8 de 16 nacidos vivos.

Lubchenko (48) estudia las cifras de mortalidad neonatal subdividiendo la curva de crecimiento intrauterino en pequeños grupos y da las cifras de mortalidad para cada uno de ellos, que se distribuyen en forma decreciente a partir de los RN de peso adecuado y de término.

7.2. - En cuanto a la morbilidad vale la pena detenerse un poco en el concepto de prematuridad, ya que es el parto prematuro el responsable de la mayoría de las patologías propias del RN. El problema es el de la inmadurez fisiológica que es tanto más grave cuanto más corto es el tiempo de gestación. Estas patologías son consecuencia de la inadaptación del RN de pretérmino al medio extrauterino.

la regulación de los metabolismos ácido-base e hidroelectrolítico; la menor estabilidad de su temperatura corporal, que lo lleva a rápidas e importantes modificaciones con leves alteraciones de la temperatura ambiente; la mayor susceptibilidad a las infecciones por inmadurez de su sistema inmunitario.

En los RN hipotróficos, ya sean de término o post-término, las patologías propias de ellos son diferentes a los RN de pretérmino.

Son más frecuentes las malformaciones congénitas (65)(81) y existe mayor tendencia a trastornos metabólicos como la hipocalcemia e hipoglicemia (47)(57). Esta última se ha explicado por las pérdidas de las reservas de glucógeno de esos fetos con desnutrición intrauterina. Tendrían también, mayor tendencia a la hemorragia pulmonar masiva (Avery) (3).

7.3.- En lo que se refiere a secuelas neurológicas, en nuestro país, Portillo y cols. (61) encuentra un 16,6 % de cocientes intelectuales menores de 80 % en niños nacidos de embarazo prolongado y/o hipotróficos.

McDonald (50) encontró que en 205 niños que pesaron al nacer menos de 2500 gramos, el 33 % tenía deficiencias mentales.

Berges, en 1963 (13) estudió 363 prematuros y los observó por un período mínimo de 7 años. Observando los siguientes resultados:

	%
Sanos	38,60
Trastornos Neurológicos Sistematizados	5,20
Perturbaciones oculares	12,00
Trastornos convulsivos	16,05
Retardo mental	28,15

La Organización Mundial de la Salud (58) establece que el retardo mental y las dificultades de aprendizaje aparecen frecuentemente asociados a un peso al nacer de menos de 2.000 gramos pero un análisis más completo muestra que algunas de esas deficiencias se deben a un bajo nivel social y económico.

Concluimos pues, de acuerdo con Reisman (65), que es indispensable para quien trabaje con RN, para hacer un diagnóstico correcto de enfermedad, un tratamiento precoz y adecuado, y un pronóstico acertado, el conocimiento lo más aproximado posible de la edad gestacional del producto. Con ella y el peso, se podrá clasificarlo con precisión en la curva de crecimiento intrauterino, propia del lugar en que se trabaje.

CAPITULO VIII

8. - METODOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR LA EDAD GESTACIONAL.

Hemos mencionado que la EG se considera equivalente al tiempo de amenorrea, que se calcula a partir del 1er. día de la fecha de última menstruación.

El porcentaje de amenorreas inciertas es variable en cada lugar, país o región. Ello es debido a los diferentes medios socio-económicos y culturales y a la deficiencia de educación médica y sexual de la población. En el Hospital de Clínicas, en 1972 (20), el porcentaje de amenorreas inciertas o desconocidas fue del 10 %. En cambio, en otras regiones llega hasta un 30 % de los casos (31). Las dificultades para conocer la fecha de la última menstruación son:

- a) Irregularidad de ciclos menstruales, que hace poco confiable la fecha de ovulación.
- b) Frecuencia de los embarazos durante la lactancia sin haber tenido ninguna menstruación.
- c) Empleo cada vez mayor de anovulatorios hormonales, que impide conocer la fecha probable de ovulación, si la gestación ocurre inmediatamente de suspender el fármaco.
- d) Pobreza de educación médica y sexual.

El desconocimiento frecuente del tiempo de amenorrea ha obligado a diversos investigadores a buscar elementos de utilidad para conocer la EG del producto, ya sea en su etapa intrauterina (edad fetal) o extrauterina (neonatal).

8.1. - Estimación de la edad gestacional fetal.

Es indispensable que el obstetra conozca la EG fetal para establecer la fecha probable del parto o para saber la oportunidad de interrupción del embarazo con mínimos riesgos para el producto.

En el momento actual se cuenta con una serie de métodos para evaluar la EG fetal que pasaremos a enumerar:

8.1.1. - Numerosos signos y síntomas clínicos se utilizan con este fin:

momento de aparición de los movimientos fetales, aparición de ruidos cardíacos, medida de la altura uterina, etc.

8.1.2. - Radiografía simple (68) busca puntos de osificación de la extremidad inferior del fémur (Punto de Beclard) que aparece con bastante regularidad

alrededor de la 37 semana de gestación. La osificación epifisaria de la rodilla también se ha considerado un índice de madurez, ya que aparece entre la

36-38 semanas de vida intrauterina. Sin embargo, Scott y Usher (73) han observado en niños de bajo peso pero de término un retraso en la aparición de la osificación epifisaria.

8.1.3. - Radiografía contrastada (16) que se realiza inyectando hipiodol ultrafluido por vía intra-amniótica y muestra el dibujo de casi todo el contorno fetal cuando el producto es de pretérmino, dibujándose sólo el dorso en el RN de término.

8.1.4. - Estudios ultrasónicos (25) que miden el diámetro biparietal del feto y muestran una buena correlación con la amenorrea sólo hasta la 34 semana de gestación.

8.1.5.- Espectrofotometría (49)(9) del líquido amniótico que mide la concentración de bilirrubina del mismo. En condiciones normales éstas disminuyen con la EG. El método no es aplicable en presencia de enfermedad hemolítica.

8.1.6.- Dosaje de creatinina verdadera en el líquido amniótico (6) que aumenta con la EG. No es útil para determinar EG en embarazadas diabéticas (7).

8.1.7.- Índice lecitina-esfingomielina (33) que cuando alcanza una proporción de 3 6 4 a 1 indica madurez pulmonar.

8.1.8.- Test de Clements (21) que mide por un método sencillo y práctico las propiedades tensioactivas del líquido amniótico, estando ello en relación con el grado de madurez pulmonar (presencia o ausencia de surfactante alveolar).

8.1.9.- Porcentaje de células sebáceas (8)(14) que medidas luego de la tinción con sulfato azul de nilo (17) es índice de madurez cuando estas células se hallan en una proporción del 10 %.

8.1.10.- Otros parámetros del líquido amniótico (pH, pCO₂, pO₂, electrolitos) (74)(44) se están estudiando pero sus resultados recién se encuentran en etapa primaria.

8.1.11.- La somatomamotrofina coriónica o lactógeno placentario (HCS) dosificada en el suero materno, parece aumentar con la EG hasta la semana 30 en la cual los niveles de la misma son iguales a los de la 40 semana de gestación (70). Brovetto (18) no ha encontrado buena correlación entre niveles de HCS en el suero materno y la EG.

8.1.12.- Belitzky (7) estudió una serie de parámetros del líquido amniótico

y encontró que los que mejor relación guardaban con el tiempo de amenorrea eran el porcentaje de células sebáceas (14)(8) y el incremento de densidad óptica medido por espectrofotometría a 450 milimicras (49)(9)(Δ D.O.).

Con estos parámetros obtuvo la siguiente ecuación:

$$\text{Amenorrea} = 272,043 + 0,488 \times \% \text{ cél.} - 685,654 \times \Delta \text{D.O.}$$

en días

Esto es válido para las gestantes sanas pero no para las diabéticas. En ellas la ecuación para determinar tiempo de amenorrea era algo más compleja que la anterior pero mostraba un buen coeficiente de correlación.

8.2. - Estimación de la edad gestacional de los recién nacidos.

En el curso del presente trabajo hemos visto los errores que se pueden cometer cuando se intenta diagnosticar la EG de los RN por medio de la antropometría.

Richard Naeye (56) en su trabajo sobre estimación de la edad fetal dice: "Pueden haber grandes discrepancias entre el tamaño al nacer y la edad gestacional. Los parámetros antropométricos sencillos de la índole del peso corporal, talla y circunferencia cefálica, pueden ser índices desorientadores de la madurez del producto".

Lo ideal para determinar la EG sería una prueba bioquímica que sirviera para estimar con exactitud la maduración, como pudiera ser la presencia o falta de alguna enzima específica en la sangre (42).

Haremos una revisión de los diferentes métodos que se han utilizado hasta el momento con ese fin.

8.2.1. - Estudios de laboratorio:

Algunas sustancias estudiadas en la sangre del cordón umbilical guardan cierta relación con la EG.

Bard (4) estudió las concentraciones de hemoglobina fetal y adulta, mientras que Berg (12) midió los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas.

Ambas sustancias tienen, sin embargo, rangos de concentración demasiado amplios para que puedan tener utilidad práctica.

También se han estudiado sustancias hormonales, como ser la hormona somatotrófica hipofisaria (76), que parece no tener mayor influencia en el crecimiento intrauterino. En cambio, la hormona tiroidea (2) y la insulina (54) parecen tener marcada influencia en el crecimiento fetal, aunque rara vez se ha visto que la falta de ellas origine un retardo del mismo.

8.2.2. - Velocidad de conducción en los nervios periféricos:

Ha sido estudiada, fundamentalmente, por Schulte (71) quien encontró una relación directa entre dicha velocidad y la EG. Ello se explica por qué la velocidad de conducción es mayor cuanto mayor sea el grado de mielinización nerviosa, la cual sería poco influida/desnutrición intrauterina.

8.2.3. - Electroencefalografía:

Dreyfus-Brisac (23) estudió los ciclos vigilia-sueño en los RN, así como la determinación de patrones electroencefalográficos variables con cada EG, que pueden llegar a ser utilísimos auxiliares en este aspecto. En nuestro país el Prof. García-Austt está estudiando profundamente el problema.

Koenigsberger (42) señala las diferencias entre los trazados electroencefalográficos de fetos entre 24 y 41 semana, dejando claro que los períodos de

silencio eléctrico del cerebro van siendo cada vez menores con la EG.

8.2.4. - Métodos clínicos para diagnosticar la edad gestacional:

Hasta el momento estos métodos se han basado en el estudio de signos neurológicos y de algunos caracteres físicos y externos del RN.

8.2.4.1. - Signos neurológicos:

El sistema nervioso central del feto madura en forma relativamente constante y se admite que no es modificado por la expulsión del producto al medio extrauterino. Por otro lado, se acepta que la maduración del sistema nervioso central es independiente del peso del producto.

Las funciones neurológicas mejor estudiadas han sido las motoras.

Minkowsky (55), citado por Rebollo (64), esquematiza varios períodos de la maduración de las funciones motoras tanto en la vida intra como en la extrauterina, y establece que la madurez del sistema nervioso central en el ser humano se produce en la edad de la pubertad (13 ó 14 años aproximadamente).

Los estudios neurológicos en los RN comenzaron con A. Thomas en 1952 y fueron continuados por su discípula Saint-Anne Dargassies (69) quien estudió diferentes parámetros neurológicos de los RN prematuros y encontró una buena correlación entre el tono muscular y la EG.

El Dr. Ruggia (67) concluye, en su trabajo de evolución del tono muscular, que haciendo una buena semiología del mismo se puede diagnosticar la EG ya que es un buen criterio de maduración.

El tono muscular en el feto humano se desarrolla en sentido caudo-cefálico. En las primeras etapas, en los miembros predomina el tono extensor y más adelante el flexor, siendo a la inversa en el eje corporal (tono axial).

También se han estudiado el momento de aparición y la evolución de algunos reflejos. Esto sucede con bastante constancia a una EG dada. Robinson (66) muestra en su trabajo sobre edad fetal, la evolución del tono y algunos reflejos a diferentes EG.

La exploración neurológica correcta del RN descrita por Paine (60) es sencilla y en términos generales, conocida por todo pediatra práctico en RN.

Algunas limitaciones en la interpretación del examen neurológico neonatal para diagnosticar EG son:

- Durante las primeras horas que siguen al nacimiento, el stress del parto modifica transitoriamente los parámetros neurológicos.
- No tiene valor para diagnosticar EG en los RN con agravo encefálico.
- Son fácilmente modificables por factores ambientales (temperatura, manipuleo excesivo del RN) o condiciones fisiológicas (hambre, sed, sueño).

8.2.4.2.- Caracteres físicos externos:

Algunas características externas de los RN experimentan diferenciación en los últimos 2 meses de la gestación y no son modificados por la desnutrición del producto. Ello hacen que dichas características guarden relación con la EG y no con el peso del RN. Por ello son útiles para diferenciar prematuros de RN pequeños para la EG.

Usher (79) estudió 6 signos del examen físico del RN: pliegues plantares, tamaño del nódulo mamario, características del pelo, desarrollo cartilaginoso de la oreja, descenso testicular y cambios escrotales, y con estos elementos estima la EG. Con ello llega a 3 posibles diagnósticos: a) prematuro (menos

de 36 semanas), b) prematuro en los límites (37-38 semanas) y c) RN de término (39 semanas o más).

En 1966, Farr (29) estudió una serie de características físicas externas que guardan relación con la EG. Ellas son: textura, color y opacidad de la piel, edema, lanugo, forma y consistencia de la oreja, genitales, tamaño de la glándula mamaria, formación de pezón, pliegues plantares y dureza del cráneo.

A cada una de las características mencionadas le asignó un puntaje que aumenta gradual y proporcionalmente con la EG.

Cuando la característica física examinada es asimétrica debe anotarse la de mayor puntaje.

La misma autora (30) estudió 272 RN comprendidos entre 29 y 44 semanas de gestación.

En ellos encontró que la variable dureza del cráneo tenía muy mala correlación con la EG, por lo que la descartó del estudio, realizando el trabajo sólo con 11 variables.

Analizando los resultados obtenidos por el método de las regresiones múltiples encontró un coeficiente de correlación de 0,75 para los varones y 0,77 para las mujeres, muy superior a la correlación hallada en la misma muestra entre el peso y la EG. El error cometido fue de $\pm 2,4$ semanas en el 95 % de los casos.

8.2.4.3. - Signos Neurológicos y Características Físicas Externas:

En 1970, Dubowitz (24) estudió cuantitativamente 21 parámetros, 11 de los cuales corresponden a las variables somáticas descritas por Farr (29) y

los 10 restantes, a variables neurológicas, todas ellas dependientes del tono muscular. Estos criterios fueron seleccionados por Robinson (66) del esquema de Prechtl (62) para detectar anormalidades neurológicas en RN.

Al igual que Farr, Dubowitz le asignó a cada una de las 21 variables un puntaje por tanteo y especificó las condiciones de cómo se debía evaluar correctamente cada parámetro. Tanto las variables somáticas como las neurológicas oscilaban entre el puntaje 0 (inmadurez) hasta 2, 3, 4, 5 según el parámetro analizado.

La suma total máxima para el examen neurológico por un lado y del examen somático, eran de 35 puntos, por lo que la máxima posibilidad a obtener por este método era 70 puntos, que se homologa con la máxima EG diagnosticable.

El criterio de puntaje para las características somáticas externas, según Dubowitz (24) son los que se muestran en la página siguiente.

Los criterios neurológicos y los puntajes asignados por Dubowitz (24) a cada uno de ellos son los siguientes:

?

En base al estudio que realizó Dubowitz (24) en 167 RN cuyas madres tenían fecha de última menstruación conocida, encontró una buena correlación entre la suma de los puntajes obtenidos para cada niño con las semanas de amenorrea correspondientes. A mayor puntaje, mayor tiempo de amenorrea y viceversa.

El puntaje asignado a cada niño fue el promedio del obtenido por tres investigadores diferentes que no conocían previamente la amenorrea materna. El coeficiente de correlación hallado fue $r = 0,93$ y el error standard = 1,02 semanas.

Los resultados obtenidos utilizando solamente las características externas del niño, así como, sólo los criterios neurológicos, dieron coeficientes de correlación con el tiempo de amenorrea menores que el obtenido con la suma de ambos puntajes. Para el 1º, $r = 0,91$; para el 2º, $r = 0,89$.

Los autores encontraron que el 95 % de los casos estudiados caían dentro de los límites de ± 2 semanas. Usando sólo el criterio somático, en el 95 % de los casos este límite era menor que 2,4 semanas; y usando sólo los criterios neurológicos, el error en el 95 % de los casos fue de 2,6 semanas. En el caso de correlacionar el peso de los RN con la EG para esa población (167 RN) 2 errores standard equivalen a 3 semanas, siendo inferior su coeficiente de correlación.

Este método clínico, con análisis cuantitativo de datos ideado por Dubowitz (24), es muy útil para diagnosticar EG en los RN; excelente precisión y mínimo error.

Este método, que nos sirvió de base para nuestra hipótesis de trabajo, fue de dificultosa aplicación en la clínica diaria, debido al tiempo que insumía la exploración y tabulación de tan grande cantidad de variables que había que medir (21 en total). Por otro lado, los requisitos que eran necesarios para medir correctamente cada una de las variables hacían que el mismo fuera engorroso para el médico práctico. Además, la interpretación del puntaje obtenido para diagnosticar la EG se debía hacer por lectura indirecta.

CAPITULO IX

9. - METODO PROPUESTO PARA DIAGNOSTICAR LA EDAD GESTACIONAL DE LOS RECIEN NACIDOS.

9.1. - Hipótesis de trabajo.

Hemos visto la importancia de llegar a un diagnóstico preciso de la EG ^{de neonatos} en los RN para referir el caso individual a los conocidos grupos/con características propias de morbilidad y mortalidad neonatales.

Los métodos bioquímicos y electroencefalográficos son poco aplicables en el estudio de poblaciones, y por lo tanto, se hace necesario apoyarse en métodos clínicos.

Es factible así, determinar la EG del neonato. Para que un estudio tenga un buen nivel de confiabilidad, exactitud, reproducibilidad y sea de fácil interpretación, deben seleccionarse los parámetros a estudiar, manteniendo el principio de cuantificación ya establecido por los importantes trabajos de Farr (30) y Dubowitz (24).

Fue a punto de partida del trabajo de este último autor que nos propusimos evaluar cada uno de los 21 parámetros por separado, en relación con el tiempo de amenorrea.

Una vez conocidos los signos que mejor se correlacionan con la amenorrea, es posible llegar, por medio de estudios matemáticos, a una ecuación para el diagnóstico de la EG. Esto permitiría precisar la EG en semanas o incluso en días.

Nuestra hipótesis de trabajo se basó fundamentalmente en la modificación de los puntajes dados por Dubowitz (24), con el fin de que tengan mayor

aplicabilidad en la clínica diaria, disminuyendo el número de variables a utilizar y que la lectura de los resultados pueda realizarse de manera directa. Otra modificación del mismo sería calcular la EG en días de amenorrea en lugar de semanas.

9.2. - Objetivos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación, fue el de obtener un método clínico sencillo para diagnosticar la EG, que reuniera las siguientes características:

- Máxima precisión.
- Mínimo error.
- Facilidad de realización por el médico práctico.
- Fácilidad en la interpretación del resultado.

9.3. - Material.

- Se estudiaron 115 RN de la Clínica Ginecotocológica "B" del Hospital de Clínicas.
- Sus pesos oscilaron entre 790 y 4,500 gramos con una media de 3,140 gramos.
- El tiempo de amenorrea presentó un rango entre 205 días (29 semanas) y 296 días (42 semanas).
- Fueron niños vigorosos al nacer (evaluados por el puntaje de Apgar al 1º y 5º minuto), y vigorosos en el momento de hacer el examen.

11 P.E.6

Estos 115 RN fueron producto de 114 madres (1 gemelar) que a su vez reunían las siguientes condiciones:

- Amenorrea conocida y confiable.
- Bien regladas.
- No habían tomado anovulatorios durante el año antes de embarazarse.

9.4. - Métodos.

El método fue realizado en forma ciega (sin conocimiento previo de la EG por el examinador) por un sólo observador y para realizarlo se tomaron algunas providencias con el fin de no distorcionar los puntajes asignados a las 10 variables neurológicas. El examen se realizó con el niño en estado de vigilia tranquila (estado 3 de Prechtly)(62). Se cumplieron además, para ello, las siguientes condiciones:

- Ambiente térmico adecuado.
- Se evitaron las manipulaciones bruscas.
- El examen se realizó entre 90 y 120 minutos después de la ingestión de alimentos para evitar el sopor post-prandial o la irritabilidad del niño por hambre.
- Se esperó un mínimo de 12 horas de vida del niño para realizar el examen, con el fin de que los parámetros neurológicos no fueran alterados por el stress del parto (el promedio fue de 26 horas).

9.5. - Resultados.

El estudio realizado con 115 RN a los cuales se les estudió y cuantificó las 21 variables descritas por Dubowitz (24) fue realizado por una sólo persona quien le dio los puntajes correspondientes de acuerdo al trabajo de

del autor(24)

El coeficiente de correlación encontrado entre los puntajes totales obtenidos y el tiempo de amenorrea en días fue de $r = 0,911$. Trabajando sólo con los elementos del examen somático $r = 0,873$ y con sólo el examen neurológico, $r = 0,866$.

Correlacionamos también el peso de los niños de nuestra muestra (115 RN) con el tiempo de amenorrea y encontramos que el coeficiente de correlación $r = 0,734$, netamente inferior a los obtenidos en el estudio realizado con las variables somáticas y neurológicas.

9.6. - Modificación personal del método ideado por Dubowitz.

9.6.1. - Método estadístico utilizado:

Para cumplir nuestros objetivos era necesario reducir el número de variables.

Fue entonces que a partir de las 21 variables propuestas por Dubowitz y analizadas por nosotros que se plantea con el Dr. Konichezky un modelo de regresión lineal múltiple en el cual el tiempo de amenorrea fuera la variable dependiente y las del examen físico y neurológico, las variables independientes.

. Este modelo permitió establecer cuál es la gravitación de cada una de las variables independientes dentro del conjunto sobre la variable dependiente (tiempo de amenorrea en días).

En base a la presunción de que 2 ó más variables independientes pudieran aportar la misma información en el modelo de regresión y por lo tanto resultara superflua la inclusión de más de una de ellas se decidió emplear el procedimiento de Step-Wise.

Este procedimiento consiste en realizar análisis de regresión múltiples con todas las variables (N), probar sucesivamente las hipótesis nulas de igualdad con cero (0) de cada uno de los coeficientes de regresión (test de "t") y excluir del estudio aquella que dentro del grupo de variables cuyos coeficientes de regresión no son significativamente diferentes de cero (0) tenga el valor de "t" más próximo a cero.

A continuación se repitió el procedimiento con N-1 variables, repitiéndose este ciclo hasta que no apareciera ninguna variable con coeficiente de regresión no significativamente diferente de cero, en el nivel de significación elegido (en este caso $\alpha = 0,05$).

9.6.2. - Resultados obtenidos con la modificación planteada:

Una vez ejecutado este procedimiento se obtuvo un grupo de 6 variables, de máxima gravitación en la determinación de la EG. Ellas correspondieron a 4 del examen somático y a 2 del examen neurológico que se muestran en la tabla I con sus correspondientes puntajes a ellas asignados:

TABLA I

EXAMEN SOMATICO Y NEUROLOGICO.

Textura de piel	0	5	10	15	20
Forma de oreja	0	8	16	24	
Glánd. mamaria	0	5	10	15	
Pliegues plantares	0	5	10	15	20
Maniobra de la bufanda	0	6	12	18	
Sostén cefálico	0	4	8	12	

Rango = 200-309 días

r = 0,90

ES = 8.4 días

Como vemos, han resultado modificados los puntajes originales de Dubowitz de cada una de las variables. El valor definitivo para cada ítem fue el número más próximo al producto del puntaje primitivo por su coeficiente de regresión correspondiente.

$$y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6$$

y = (variable dependiente)

y = es la edad gestacional en días.

a (intercepto) es una constante = 200

b (coeficiente de regresión) = 1

x (variable independiente) su valor está dado por el puntaje obtenido para el signo estudiado.

De esto deducimos que la ecuación que debemos utilizar para diagnosticar EG en tiempo de amenorrea en días es:

$$\text{Edad gestacional en días} = K + TP + FO + TMG + PP + MB + SC$$

K = 200 (menor edad gestacional posible de diagnosticar)

TP = textura de piel.

FO = forma de la oreja.

TMG = tamaño de la glándula mamaria.

PP = pliegues plantares.

MB = maniobra de la bufanda.

SC = sostén cefálico.

Esta ecuación tan simplificada se obtiene por medio del método estadístico que utiliza el coeficiente de regresión "b" = a la unidad. Multiplicado

éste por el valor de cada variable, no la modifica, y puede leerse directamente.

La menor EG posible de diagnosticar por este método es de 200 días, lo que se obtiene cuando los puntajes de todas las variables (6 en total) es igual a 0; y la mayor EG diagnosticable es de 309 días, correspondiendo a puntajes máximos de las 6 variables.

Un ejemplo de un hipotético RN al cual le hemos asignado algunos puntajes arbitrarios, nos hará comprender mejor esta ecuación.

$$TP = 15$$

$$FO = 24$$

$$TMG = 10$$

$$PP = 15$$

$$MB = 12$$

$$SC = 8$$

Empleando la ecuación tenemos que la EG en días para este caso es:

$$200 + 15 \times 1 + 24 \times 1 + 10 \times 1 + 15 \times 1 + 12 \times 1 + 8 \times 1 = 284 \text{ días}$$

El significado del puntaje asignado a cada una de las 6 variables está especificado en tablas que siguen:

TEXTURA DE PIEL.

0' - Muy fina, gelatinosa.

5 - Fina y lisa.

10 - Algo más gruesa, discreta descamación superficial.

15 - Gruesa, grietas superficiales, descamación en manos y pies.

20 - Gruesa apergaminada con grietas profundas.

FORMA DE LA OREJA.

- 0 - Aplanada, informe, incurvación escasa o nula del borde.
- 8 - Incurvación de parte del borde del pabellón.
- 16 - Pabellón parcialmente incurvado en toda la parte superior.
- 24 - Pabellón totalmente incurvado.

TAMAÑO DE LA GLANDULA MAMARIA.

- 0 - No palpable.
- 5 - Palpable, menor de 5 mm de diámetro.
- 10 - Diámetro entre 5 y 10 mm.
- 15 - Diámetro mayor de 10 mm.

PLIEGUES PLANTARES.

- 0 - Sin pliegues.
- 5 - Marcas mal definidas sobre la parte anterior de la planta.
- 10 - Marcas bien definidas sobre la mitad anterior y surcos en el tercio anterior.
- 15 - Surcos en la mitad anterior de la planta.
- 20 - Surcos en más de la mitad anterior de la planta.

MANIOBRA DE LA BUFANDA.

- 0 - El codo alcanza la línea axilar anterior del lado opuesto.
- 6 - El codo situado entre la línea axilar anterior del lado opuesto y la línea media.
- 12 - El codo situado a nivel de la línea media.
- 18 - El codo situado entre la línea media y la línea axilar anterior del mismo lado.

SOSTEN CEFALICO.

- 0 - Cabeza totalmente deflexionada, ángulo cérico torácico 270°.
- 4 - Angulo cérico torácico entre 180° y 270°.
- 8 - Angulo cérico torácico igual a 180°.
- 12 - Angulo cérico torácico menor de 180°.

Como vemos, las características de cada variable son las mismas de Dubowitz para los parámetros estudiados y sólo lo que varía es el puntaje correspondiente a cada una de ellas.

El coeficiente de correlación entre los puntajes obtenidos (variable independiente) y el tiempo de amenorrea en días (variable dependiente) fue de $r = 0,90$ y su error standard $Sy/x = 8,4$ días. Quiere decir que el 95 % de los casos (± 2 errores standard) es aproximadamente 17 días.

9.6.3. - Resultados obtenidos en base al estudio de parámetros somáticos exclusivamente:

En caso de que exista una depresión transitoria o permanente en el RN el examen neurológico del mismo deja de ser útil para diagnosticar EG.

Es por ello, que hemos propuesto un modelo basado exclusivamente en variables del examen somático que es el que se describe en la Tabla II.

TABLA II. - EXAMEN SOMATICO.

Puntajes asignados

	0	5	10	15	20
Textura de piel					
Forma de oreja	0	8	16	24	
Glánd. mamaria	0	5	10	15	
Pliegues plantares	0	5	10	15	20
Formación de pezón	0	5	10	15	

Rango=204-298 días
 $r = 0,88$
 $ES = 9,2$ días

Los puntajes correspondientes a las 4 primeras variables son exactamente igual a los del método anterior. Se incluye una nueva variable (formación de pezón) y se eliminan las variables correspondientes al examen neurológico (maniobra de la bufanda y sostén cefálico).

La ecuación para diagnosticar la EG por este método es en todo semejante a la anterior, pero el valor de la constante a (intercepto) es 204.

$$\text{Edad gestacional en días} = 204 + TP \times 1 + FO \times 1 + TMG \times 1 + PP \times 1 + FP \times 1$$

FP = formación de pezón.

TP, FO, TMG, PP tienen el mismo significado que en el modelo anterior.

FORMA DEL PEZON.

- 0 - Apenas visible, no aréola.
- 5 - Pezón bien definido. Aréola lisa y chata. Diámetro ~~menor~~ de 7,5 mm.
- 10 - Pezón bien definido. Aréola punteada. Borde levantado.
Diámetro menor de 7,5 mm.
- 15 - Pezón bien definido. Aréola punteada. Borde levantado. Diámetro mayor de 7,5 mm.

El coeficiente de correlación entre los puntajes obtenidos por este nuevo método y el tiempo de amenorrea en días fue de $r = 0,88$ y el error standard $Sy/x = 9,2$ días, lo que quiere decir que el 95 % de los casos estudiados (± 2 errores standard) es aproximadamente 18 días.

9.7. - Verificación de la utilidad del método.

Como ya dijimos, los RN utilizados en el muestreo para confeccionar el método anteriormente descrito, fueron examinados por un sólo observador. Para ser posible su standarización como método útil en la clínica para diagnosticar EG en los RN teníamos que comparar los resultados obtenidos anteriormente con los que se obtuvieron cuando el examen de los RN era realizado por varias personas.

Médicos y practicantes que concurrieron a la Sala de RN del Hospital de Clínicas durante el año 1973 diagnosticaron EG por el método propuesto anteriormente, lo que se ha hecho rutina en esta nursery, ya que el mismo viene precodificado en todas las historias clínicas de los RN.

Hemos estudiado 230 RN con las 6 variables propuestas y con los nuevos puntajes correspondientes a las mismas y encontramos que el coeficiente de correlación entre los puntajes obtenidos y la amenorrea en días fue de $r = 0,809$ y el error standard $Sy/x = 8,7$ días.

Estos resultados ligeramente inferiores a los obtenidos por un sólo observador nos autorizan a señalar la factibilidad del método.

El coeficiente de correlación del peso de los niños de esta muestra con el tiempo de amenorrea en días fue de $r = 0,53$ y su error standard $Sy/x = 11,94$ días.

Comparamos los resultados obtenidos en ambos sexos y no encontramos diferencias significativas.

A continuación mostramos (Tabla III) los resultados obtenidos con el estudio de los 230 casos, para cada una de las variables y para los puntajes totales. La amenorrea es la variable dependiente.

Tabla III

Variable independiente	r	Sy/x días
TP	0,398	12,92
FO	0,548	11,79
TGM	0,397	12,92
PP	0,520	12,03
MB	0,494	12,89
SC	0,316	14,07
Peso RN	0,530	11,94
EG estudiada	0,809	8,714

Vemos cómo los valores, ya sea del coeficiente de correlación (r) como el error (Sy/x) de cada variable por separada, es notoriamente inferior a estimar la EG, por la sumatoria de los puntajes de las 6 variables.

Eso se ve claramente en las gráficas que mostramos en la última parte del trabajo (Figs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Se estudiaron 59 RN más por el examen somático exclusivamente, realizado por varias personas con el fin de comparar los resultados y obtuvimos un coeficiente de correlación entre puntaje total obtenido y tiempo de amenorrea en días de $r = 0,819$ y un error standard $Sy/x = 8,7$ días.

CAPITULO X.

COMENTARIOS Y DISCUSION.

Visto el estado actual de los conocimientos sobre EG de los RN y la importancia del tema en sí, es que en los últimos años numerosos autores han trabajado en busca de un método que sea capaz de diagnosticarla con aproximación cierta y poco error.

Se han utilizado métodos de laboratorio, electroencefalográficos y clínicos. Muchos de ellos son engorrosos y poco prácticos y otros tienen escasa precisión y variados grados de error.

Lo ideal, como dice Koenigsberger (42) sería una prueba bioquímica, como ser la dosificación de alguna enzima sérica que apareciera en el feto a una edad constante o cuya concentración aumentara paralelamente a la edad del producto.

Los diversos estudios de laboratorio propuestos (2)(4)(12)(54)(76) no han sido suficientemente profundizados y la mayoría de ellos presentan resultados con un amplio rango de variabilidad, lo que los hace poco útiles para diagnosticar EG en los RN.

La velocidad de conducción de los nervios periféricos (71) parece guardar buena correlación con la EG, pero como es un método cruento en RN, y que necesita para realizarlo aparatos electrónicos complicados y de alto costo, disminuye la posibilidad de aplicarlo en la clínica diaria.

La electroencefalografía (23)(42) puede ser un importante auxiliar para diagnosticar EG en RN neurológicamente normales. Es un método útil pero

poco preciso. Los rangos de variabilidad son muy grandes.

Los métodos clínicos de diagnóstico de la EG son muy utilizados debido a la sencillez y bajo costo de los mismos.

Los estudios antropométricos (27)(52)(53) consistentes en las medidas de peso, talla, perímetro cefálico, longitud de los segmentos, etc. miden fundamentalmente el crecimiento intrauterino y no la EG. Hemos revisado en capítulos anteriores una serie de estudios sobre factores genéticos (40)(36)(65)(5) y/o ambientales (10)(38)(80) los que demuestran que dichos factores pueden alterar a veces en forma importante los ya mencionados parámetros antropométricos del producto de la gestación en forma independiente de la edad del mismo. Por ello, en 1949, la Organización Mundial de la Salud () debatió extensamente la verdadera definición de prematurez aceptada hasta ese momento (peso inferior a 2.500 gramos), y ulteriormente (1961) se eliminó el peso como criterio de evaluación de la EG.

En el trabajo que hemos realizado, los coeficientes de correlación de las variables clínicas estudiadas (somáticas y/o neurológicas) con el tiempo de amenorrea, son muy superiores a los obtenidos usando el peso como variable independiente. Los mismos resultados fueron obtenidos por Farr (30) y Dubowitz (24).

De los otros métodos clínicos utilizados corresponde mencionar que el propuesto por Usher (79), método difundido en todo el mundo, se caracteriza por su poca precisión al dividir a los RN en 3 grupos: aquellos de menos de 36 semanas (prematuros), los 37-38 semanas (prematuros en los límites) y en los de más de 38 semanas (maduros). Con su evaluación no se puede

diferenciar un RN de 30 ó 34 semanas, lo que es muy importante para el neonatólogo, con el fin de hacer un pronóstico vital o prever, diagnosticar y/o tratar alguna patología propia de esas tan diferentes edades gestacionales.

Algo similar sucede en el diagnóstico de los RN maduros, en el cual el autor no puede distinguir entre un niño de 39 semanas (término) y otro de 43 semanas (posttérmino). El pronóstico vital y las patologías de estos niños también son muy diferentes.

Por otro lado, cabe preguntarse ¿qué edad gestacional tiene un RN con algunos elementos somáticos de menos de 36 semanas, algún otro de 37 y 38 semanas y aún alguno de más de 38 semanas? Esta interrogante es imposible de responder, ya que el autor no cuantificó en ningún momento los parámetros que ha estudiado.

Los trabajos de Farr (30) son coherentes, sencillos, prácticos y cuantificables pero deja de lado elementos del examen neurológico, muy útiles para diagnosticar EG. Ya A. Thomas y Saint-Anne Fargassies(69) habían mostrado la excelente correlación de algunas funciones motoras dependientes del sistema nervioso central con la EG.

De ahí, el mérito de Dubowitz (24) de haber unido las variables del examen somático con las del examen neurológico. Con ello encontró mejor correlación y menor error que en los trabajos realizados por Farr. La puesta en práctica y el análisis crítico del método de Dubowitz y fue lo que constituyó la base de la presente tesis, al comprobar que se trata de un método difícil de aplicar en la clínica diaria. El gran número de variables (21 en total) es lo que, a mi juicio, lo hace impracticable en el estudio de grandes poblaciones,

ya que el tiempo que requiere un examen correcto de un RN puede ser muy largo.

Al estudio control realizado con 230 RN le asignamos gran valor, debido a que es la demostración de que se puede usar en la clínica diaria aún por personas poco entrenadas en clínica neonatal. Pero pensamos que una experiencia con mayor número de casos nos podrá certificar con más seguridad la bondad o no del mismo. De cualquier manera los resultados obtenidos hasta el momento nos permite ser optimistas en cuanto a su validez.

RESUMEN.

Hemos hecho una revisión sobre los conceptos básicos de crecimiento, desarrollo y maduración del feto humano y destacamos la importancia del factor tiempo en la evolución de los mismos.

Ese tiempo es la edad gestacional que se mide por el tiempo de aneog-
rrea, siempre algo mayor que la primera.

Con ~~gr~~ frecuencia ésta no se conoce por diferentes motivos y tanto obstetras como pediatras se han esforzado en los últimos años en buscar métodos clínicos, de laboratorio, radiológicos que diagnostiquen con precisión la EG del producto.

La importancia de ello radica para el obstetra, en conocer cuándo debe o no interrumpir un embarazo, con el consiguiente aumento de posibilidades de sobrevida para el producto al aumentar su EG o sea, mejorar las posibilidades de adaptación a la vida extrauterina. Para el pediatra, plantear un pronóstico vital del RN, así como preveer, diagnosticar y tratar patologías

características de cada EG, particularmente en el niño presumiblemente de pretérmino.

Hicimos una revisión somera de los métodos utilizados hasta el momento para hacer diagnóstico de EG, tanto en el feto como en el neonato.

Dentro de los métodos utilizados para diagnosticar EG en el neonato, destacamos el valor simplicidad y practicidad de los métodos clínicos.

Estos son mucho más precisos que el peso del producto para diagnosticar EG en el RN ya que son poco influenciados por los trastornos nutricionales que perturban el crecimiento intrauterino. Esto último lo hemos demostrado en el estudio comparativo de dos muestras de RN estudiadas.

Finalmente proponemos la utilización de un método clínico, sencillo, práctico e incruento, con buena precisión y escaso margen de error con variables cuantificadas. Ellas son 4 variables somáticas y dos del examen neurológico. Destacamos que la confección de una metodología de este tipo sólo fue posible gracias a una integración multidisciplinaria entre clínicos y bioestadísticos. Así se pudo realizar un completo estudio y llegar a resultados de trascendencia práctica en este problema básico de Perinatología.

Este método puede ser fácilmente aplicable en la clínica diaria, lo que quedó demostrado con la verificación que hicimos de 230 RN, cuyo examen lo realizamos varios observadores, incluso algunos poco entrenados en clínica neonatal.

Estos resultados primarios lo consideramos válidos y sólo esperamos que la irrefutable prueba del tiempo nos de su aprobación.

El campo sobre el tema EG sigue abierto ya que a pesar de los grandes esfuerzos de los investigadores en los últimos años y a la que proponemos en esta tesis como metodología verdadera, consideramos que no se ha hallado aún el método ideal que tantos beneficios aportaría para favorecer una disminución de la morbi-mortalidad feto neonatal.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on fetus and Newborn. Standards and Recommendations for Hospital Care of Newborn Infants. Evanston, A.A.P., 12, 1964.
- 2.- ANDERSON, H. J. Studies of hypothyroidism in children. Acta Paediat. Scandinav., 50: 125, 1961.
- 3.- AVERY, M. E. En: El pulmón del Recién Nacido y sus Enfermedades. Ed. Científico Médica, 1970. Capítulo 13: 209.
- 4.- BARD, H. et al. The relative rates of synthesis of Hemoglobins A and F in immaturity red cells of newborn infants. Pediatrics.
- 5.- BATTAGLIA, F., LUBCHENKO, L. O. Classification of newborns by weight and gestational age. J. Pediat., 71: 159, 1967.
- 6.- BEGNEAUD, W. P., HAWEST, T. P., MICKAL, A., SAMMUELS, M. Amniotic Fluid Creatinine for prediction of fetal maturity. Obstet. Gynec., 34: 7, 1969.
- 7.- BELITZKY, R. Maduración Estado y Desarrollo Fetal en Relación con Parámetros del Líquido Amniótico. Consideraciones Perinatológicas. Trabajo de Tesis, presentado en la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Córdoba, Argentina, 1973.

8. - BELITZKY, R., LOPEZ CANALES, J. R. La citología del líquido amniótico en el diagnóstico de la maduración fetal. Fetografía. Arch. Ginec. Obstet. del Uruguay, 1970.
9. - BELITZKY, R., POSE, S. V. La espectrofotometría del líquido en el diagnóstico de la maduración fetal. Arch. Ginec. Obstet. del Uruguay, 1970.
10. - BENEDETTI, W. L. La placenta del Recién Nacido pequeño para la edad gestacional. Trabajo de Tesis, presentado en Facultad de Medicina de Montevideo, 1971.
11. - BENEDETTI, W., ALVAREZ, H., SCAVARELLI. Evolución del peso fetal y placentario durante el embarazo humano en el Uruguay. Arch. Ginec. Obstet., 14: 5, 1969.
12. - BERG, T. Immunoglobulin levels in infants with low birth weight. Acta Pediat. Scand., 57: 369, 1968.
13. - BERGES. Neurologie du développement chez l'enfant de 2 a 7 ans. Pédiatrie, 18: 301, 1963.
14. - BISHOP, E. H. Estimation of fetal maturity by cytologic examination of amniotic fluid. Amer. J. Obstet. Gynec., 102: 654, 1968.

- 15.- BRAIER, L. Diccionario enciclopédico de Medicina. López Libreros, Editores, Buenos Aires, 1964.
- 16.- BROSENS, I., GORDON, H., BAEST, A. Prediction of fetal maturity with combined cytological and radiological methods. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 76: 20, 1969.
- 17.- BROSENS, J.A., GORDON, H. Cytology of amniotic fluid. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth., 73: 88, 1966.
- 18.- BROVETTO, J., ABUSLEME, C., FRAGA, A., GALIMIDI, S. Laboratorio de Hormonas Proteica del CLAP. En prensa.
- 19.- BUDIN, P. Les enfants débiles. Presse Méd., 10: 1155, 1902.
- 20.- CAPURRO, H., BELITZKY, R. Informe estadístico perinatal, Clínica Ginecotocológica "B" 1972. Editado en el CLAP. Publicación Interna CLAP 527, 1972.
- 21.- CLEMENTS, J.A., PLATZKER, A.C.G., TIERNEY, D.F. Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. N.E.J. Med., 286: 1077, 1972.
- 22.- DAWES, G.S., MOTT, J.C. The increase in oxygen consumption of the lamb after birth. J. Physiol., 146: 295, 1959.

23. - DREYFUS-BRISAC, C., FLESHER, J., PLASSART, E. L'el ctroenc falogramme. Critere d'age conceptionnel du nouveau n  a terme et pr mature. Biol.Neonat., 4: 154, 1962.
24. - DUBOWITZ, L.M., DUBOWITZ, V., GOLDBERG, G. Clinical assessment of gestational age in the newborn infants. J.Pediat., 77: 1, 1970.
25. - DURHAN, J.P., RUSSO, L. Ultrasonic fetal cephalometry: Accuracy limitations and applications. Obstet.Gynaec., 27: 399, 1966.
26. - ERHARDT, L.L., JOSHI, G.B., NELSON, E.G., KROLL, B.H., WIENER, L. Influence of weight and gestational perinatal and neonatal mortality by ethnic groups. Am.J.Public.Health., 54: 716, 1964.
27. - FALKNER, F. Recherches somatiques "Croissance et Developement de l'Enfant Normal". Masson et Cie., Paris 60, 1961.
28. - FALKNER, F. Preface. En: Human Development. Ed.Frank Falkner, Philadelphia, I, XV, 1966.
29. - FARR, V. et al. The definition of some external characteristics used in the assessment of gestational age in the newborn infant. Develop. Med.Child.Neurol., 8: 507, 1966.
30. - FARR, V. et al. The value of some external characteristics in the assessment of gestational birth. Develop.Med.Child.Neurol., 8: 657, 1966.

- 31.- FARR, V., MITCHELL, R. G. Estimation of gestational age in the newborn infant. Amer. J. Obstet. Gynec., 103: 580, 1969.
- 32.- FONSECA, D. Los recién nacidos de bajo peso. Clin. Pediat. Negro, R. C., Gentile-Ramos, I., Mila, J. J. 3: 87, 1967. Ed. Delta, Montevideo, Uruguay.
- 33.- GLUCK, L., KULOVICH, M. V., BORER, R. C., BRENNER, P. H., ANDERSON, G. C., SPELLACY, W. N. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. Amer. J. Obstet. Gynec., 109: 440, 1971.
- 34.- GRIÑO, E., BENEDETTI, W. Crecimiento, Desarrollo y Diferenciación. Algunos aspectos sobre los períodos intrauterino y puberal. Trabajo de Tesis. Montevideo, Uruguay.
- 35.- GRUENWALD, P. Intrauterine growth. En: Physiology of the Perinatal Period. Ed. Stawe, U., Ohio, I: 3-27, 1970.
- 36.- HUGHES, W. T. Infecciones y retardo del crecimiento intrauterino. Pediat. Clín. N. Amer. Feb., 119, 1970.
- 37.- INTERNATIONAL COMMITTEE. United Nations. Switzerland, 1937.
- 38.- JURADO GARCIA, E. Epidemiología de la Prematurez. Bol. Méd. Hosp. Inf. México, 25: 105, 1968.

- 1.- JURADO GARCIA, E. El Crecimiento Intrauterino. Gaceta Méd. Mex., 27: 1963, 1970.
- 2.- JURADO GARCIA, E. La antropometría Neonatal. Su utilidad. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. Material de Uso Interno, 1972.
- 3.- JURADO GARCIA, E. Clasificación de la Población Neonatal. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. Material de Uso Interno, 1972.
- 4.- KOENIGSBERGER, R. Estimación de la Edad Feta. I. Valoración neurológica. Pediat. Clin. N. Amer., Agosto: 823, 1966.
- 5.- LECHTIG, A. Metabolismo, nutrición, crecimiento y desarrollo. Arch. Latinoamer. Nutr., 21: 87-88, 1971.
- 6.- LIBERMANN, I. M., BOTERO CORREA, O., BRAZZUNA, H., GARCIA, H. Estimación de la edad gestacional a partir de la concentración de electrolitos en sangre venosa materna y líquido amniótico. Rev. Arg. Ginec. Obstet., 4: 342, 1971.
- 7.- LINNEWEH, F. Funktion und Lebensalter. Munchen Med. Wschr., 100: 616-618, 1958.

- 46.- LUBCHENKO, L. Valoración de la edad gestacional y del desarrollo al nacer. *Pediat. Clin. N. Amer.*, Feb.: 125, 1970.
- 47.- LUBCHENKO, L., BARD, H. Incidence of hipoglycemia in newborn infants classified by weight and gestational age. *Pediatrics* 47: 831, 1971.
- 48.- LUBCHENKO, L., SEARL, D. T., BRAZIE, J. V. Neonatal mortality rate. Relationship to birth weight and gestational age. *J. Pediat.*, 81: 814, 1972.
- 49.- MANDELBAUM, B., LACROIX, G. C., ROBINSON, A. R. Determination of fetal maturity by spectrophotometric. Analysis of Amniotic Fluid. *Obstet. Gynec.*, 29: 471, 1967.
- 50.- McDONALD, A. Children of very low birth weight. London Spastics Society, 1967.
- 51.- MESCHIA, G., COTTER, J. R., BREATHNACH, C. S., BARRON, D. H. The diffusibility of oxygen across the sheep placenta. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 50: 466, 1965.
- 52.- MILLER, H. C., KHATAB, HASSANEIN. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics*, 48: 511, 1971.
- 53.- MILLER, H. C. Fetal growth and neonatal mortality. *Pediatrics*, 49: 392, 1972.

54. - MILNER R. D. G., HALES, C. N. Effect of intravenous glucose on concentration of insulin in maternal and umbilical cord plasma. Brit. Med. J., 1: 284, 1965.
55. - MINKOWSKI, M. Desarrollo y localización de las funciones nerviosas en particular de los movimientos y los reflejos en el feto y recién nacido. En: Neuropsicología y Pediatría. Buenos Aires, Editorial Alfa, 1956.
56. - NAEYE, R. L., KELLY, J. A. Estimación de la edad fetal III. Valoración del patólogo. Pediat. Clin. N. Amer., Agosto: 835, 1966.
57. - NELIGAN, G. A., ROBSON, E., WATSON, J. Hypoglycemia in the newborn. A sequel of intrauterine malnutrition. Lancet, 1: 1282, 1963.
58. - ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Prevención de la mortalidad y morbilidad perinatales. Serie de Informes Técnicos N° 457, Ginebra, Suiza, 22, 1970.
59. - OUNSTED, M. Fetal growth. Recent Advances in Pediatrics. Uta Ed., Cap. 2: 23, 1971.
60. - PAINE, R. Neurologic examination of infants and children. Pediat. Clin. N. Amer., 7: 471, 1960.
61. - PORTILLO, J. M., MAGGI, R., PEÑA, J. L., col. Embarazo prolongado y recién nacido pequeño para la edad gestacional. Arch. Pediat. del Urug., 42: 381, 1971.

- * 62.- PRECHT, H. F. R., BEINTEMA, D. The neurological examination of the full-term newborn infant. London 1964, Heinemann Spastics International Publications.
- 63.- PRECHTL, H. F. R. Problems of behavioural studies in the newborn infants. Advanc. Stud. Behav., 1: 75, 1965.
- 64.- REBOLLO, M. A. Crecimiento y Desarrollo del Sistema Nervioso Central. En: "Neurología Pediátrica". Ed. Delta, Montevideo, I: 15, 1970.
- 65.- REISMAN, L. Anomalías cromosómicas y retardo del crecimiento intrauterino. Pediat. Clin. N. Amer., Feb.: 101, 1970.
- 66.- ROBINSON, R. J. Assessment of gestational age by neurological examination. Arch. Dis. Child., 41: 437, 1966.
- 67.- RUGGIA, R. Evolución del tono muscular. Presentado en Primeras Jornadas Rioplatenses de Neuropediatría. Buenos Aires, 1970.
- 68.- RUSSELL, J. G. B. Radiological assessment of fetal maturity. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 76: 20, 1969.
- 69.- SAINT-ANNE DARGASSIES, S. La maturation neurologique de ~~premature~~ premature. Etud. Néo-natal, 4: 71, 1955.

70. - SAXENA, B. N., EMERSON, K., SELENKOW, H. A. Serum placental lactogen levels as an index of placental function. New Eng. J. Med., 281: 225, 1969.
71. - SCHULTE, F. J. et al. Motor nerve conduction. Velocity in term, pre-term and small for dates newborn infants. Pediatrics, 42: 17, 1968.
72. - SCOTT, K. E., USHER, R. H. Epiphyseal development in fetal malnutrition syndrome. New Eng. J. Med., 270: 822, 1964.
73. - SCOTT, K., USHER, R. Fetal malnutrition: its incidence, causes and effects. Amer. J. Obstet. Gynec., 940, 1966.
74. - SEEDS, E., HELLEGERS, A. E. Acid-Base determination in human amniotic fluid through pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec., 101: 257, 1968.
75. - SINCLAIR, J. C., SILVERMAN, W. A. Intrauterine growth in active tissue mass of the human fetus, with particular reference to the undergrown baby. Pediatrics, 38: 48, 1966.
76. - SOLOMON, S., FRIESEN, H. G. Endocrine relations between mother and fetus. Ann. Rev. Med., 19: 399, 1968.
77. - STAVE, U. Maturation, Adaptation and Tolerance. In: "Physiology of the Perinatal Period". Ed. Stave, U., Oslo, N. 29-40, 1970.

78. - TREOLAR, A. E., BEHN, B. G., COWAN, D. W. Analysis of gestational interval. Amer. J. Obstet. Gynec., 99: 34, 1967.
79. - USHER, R. et al. Estimación de la edad fetal. II. Importancia clínica de la edad gestacional y un método objetivo para valorarla. Pediat. Clin. N. Amer., Agosto: 835, 1966.
80. - USHER, R. H. Aspectos clínicos y terapéuticos de la desnutrición fetal. Pediat. Clin. N. Amer., Feb.: 169, 1970.
81. - VAN DEN BERGH, B. J., YERUSHALMY, J. The relationship of the rate of intrauterine growth of infants of low birth weight to mortality, morbidity and congenital anomalies. J. Pediat., 69: 531, 1966.
82. - WIDDOWSON, E. M., CRABB, D. E., MILNER, R. O. G. Cellular development of some human organs before birth. Arch. Dis. Child., 47: 652, 1972.
83. - WINICK, M. Crecimiento celular en la desnutrición intrauterina. Pediat. Clin. N. Amer., Feb., 69, 1970.
84. - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Manual on International Statistical Classification of Disease, Injuries and Causes of Death. Switzerland, WHO, 1949.
85. - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Public health aspects of low birth weight. Switzerland, WHO, Technical Report Series N° 217,