

## PROTOCOLO DE ESTUDIO

### THE FIPS PROJECT

Estudio de correlación de los resultados perinatales con un score fisiopatológico vs el pH de calota fetal como gold estándar de manejo habitual

Versión del protocolo y fecha	Versión: <del>2</del> , Fecha: <del>22/08/2019</del>
Código del Protocolo	IIBSP-FIP-2019-37
Título abreviado	The FIPS Project (Fetal Intrapartum Physiological Score)
Promotor	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/ Sant Quintí, 77-79 08041 Barcelona Tel: 93 553 78 69 Fax: 93 553 78 12
Investigador Coordinador	Anna Gràcia Pérez-Bonfils, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 687851604 e-mail: gracia.anna@gmail.com
Investigador/es Principal/es	Elisa Llurba Olivé, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: ellurba@santpau.cat
<b><i>Este Protocolo de Estudio es propiedad del Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau, y es un documento confidencial. No debe ser copiado o distribuido a otras partes sin autorización escrita previa del Institut de Recerca.</i></b>	

Eliminado: 1

Eliminado: 10/05

---

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

- FPS: Fetal physiological score
- RCTG: Registro cardiotocográfico

## 1. RESUMEN:

<b>Identificación del promotor</b>	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/Sant Quintí, 77-79 08041 Barcelona Tel : 93 553 78 69
<b>Título del estudio</b>	THE FIPS PROJECT: Estudio de correlación de los resultados perinatales con un score fisiopatológico vs el pH de calota fetal como gold estándar de manejo habitual
<b>Código del protocolo</b>	IIBSP-FIP-2019-37
<b>Versión del Protocolo y fecha</b>	Versión: 1. Fecha: 10/05/2019
<b>Investigador coordinador</b>	Anna Gràcia Pérez-Bonfils, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 687851604 e-mail: gracia.anna@gmail.com
<b>Investigador/es principal/es</b>	Elisa Llorba Olivé, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: ellurba@santpau.cat
<b>Investigadores colaboradores</b>	<b>Hospital de Sant Pau</b> Carmen Garrido, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail: carmengagi@hotmail.com  Anna Olivella, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail:  Carme Vega, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail:  Cristina Trilla, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail:

	<p>Obdulia Alejos, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail:</p> <p>Montse Pujol, Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 935537041 e-mail:</p> <p><b>Hospital de St George's, Londres</b> Edwin Chandharan Lead Consultant Labour Ward St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust Blackshaw Road, London SW 17 0QT. London email: edwin.chandharan@stgeorges.nhs.uk</p> <p><b>Hospital Parc Salut Mar</b> Silvia Espuelas Malon Hospital Parc Salut Mar Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29. 08003 Barcelona Tel: 667292403 e-mail: sespuema@gmail.com</p> <p><b>Hospital Sant Joan de Déu de Manresa</b> Marina Alcoz Cases Hospital Sant Joan de Déu de Manresa c/ Dr. Joan Soler, 1-3 08243 Manresa Tel: 696203201 e-mail: marinalcoz@hotmail.com</p>
<b>Centros participantes</b>	<p>Hospital de Sant Pau Hospital Parc Salut Mar Hospital Sant Joan de Déu de Manresa El Hospital de St Geroge's participará en forma de asesoramiento. No reclutará pacientes</p>
<b>CEIC de referencia</b>	<p>Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.</p>
<b>Objetivo principal</b>	<p>Demostrar correlación entre un score fisiopatológico y los resultados perinatales, como alternativa no invasiva al pH de calota fetal.</p>
<b>Diseño</b>	<p>Estudio observacional de seguimiento de una cohorte</p>
<b>Enfermedad en estudio</b>	<p>El trabajo de parto</p>
<b>Metodología</b>	<p>Estudio observacional comparativo sin modificar el manejo habitual del trabajo de parto. Se realizará una base de datos y se calculará el FPS de forma retrospectiva. Asimismo, se mirarán otros parámetros del RCTG, se harán ecografías (una o más) durante el trabajo</p>

Con formato: Inglés (americano)

Con formato: Inglés (americano)

Código de campo cambiado

	de parto y se recogerán resultados perinatales (pH de cordón, APGAR, peso y se medirá el perímetro cefálico del neonato al nacimiento). A los dos años se enviará un email con un link a las pacientes participantes para que completen un test de desarrollo psicomotor y neurológico del niño.
<b>Población en estudio y número total de sujetos</b>	<p>Gestantes en trabajo de parto que acudan a la Sala de parto de uno de los 3 hospitales del estudio y cumplan los criterios y firmen el consentimiento informado. El reclutamiento será consecutivo.</p> <p>El número total de casos a reclutar en la fase inicial del estudio será de 300 en cada centro, repartidos equitativamente entre los 3 centros participantes.</p> <p>En una segunda fase se seguirán reclutando casos para estudiar el resto de variables, aumentar muestra y completar el estudio con los resultados de desarrollo a los 2 años.</p>
<b>Calendario. Duración prevista del estudio.</b>	<p>Primer paciente a incluir: <u>09/09/2019</u></p> <p>Inclusión del último paciente: 30/04/2022</p> <p>Finalización del último paciente en el estudio: 30/04/2022</p> <p>Finalización del estudio: 30/06/2022</p> <p>Duración total del estudio: 3 años</p>
<b>Consideraciones éticas</b>	<p>El estudio no implica modificación alguna del manejo habitual establecido del trabajo de parto. Se realizarán ecografías y se medirá el perímetro cefálico de los neonatos.</p> <p>El investigador deberá explicar a la paciente la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración estimada, los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que éste le pueda suponer. Cada una de las participantes debe ser advertida de que su participación en el estudio es voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento posterior, ni a su relación con los profesionales que le tratan.</p> <p>Para ello se ha diseñado una hoja de información /consentimiento para la paciente, que se adjunta.</p>
<b>Fuente de Financiación</b>	Ninguna por el momento

Eliminado: 30/06

## 2. MARCO TEÓRICO. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

### Antecedentes

El estudio del pH de la calota fetal consiste en analizar la sangre del feto obtenida mediante una pequeña incisión realizada en la calota durante el trabajo de parto. El objetivo de esta prueba es obtener información sobre la posible existencia de acidosis metabólica en el feto que estaría en relación con las potenciales secuelas.

Ésta maniobra se introdujo en la práctica clínica en 1962 cuando no se disponía de registros cardiotocográficos, como un complemento al estetoscopio de Pinard (en que se auscultaba el abdomen de las gestantes con una campana). En ese momento no se realizó ningún ensayo clínico para determinar su eficacia<sup>1</sup>. Se adoptó en las diferentes guías internacionales de forma generalizada y se ha mantenido su práctica hasta el día de hoy en muchos países, entre ellos el nuestro. No obstante, actualmente su uso está en entredicho.

Se trata de una prueba invasiva no exenta de riesgos (hay casos descritos de hemorragia con fallecimiento<sup>2</sup> y de pérdida de líquido céfaloaraquídeo<sup>3</sup>) y que no cumple el principio básico de *primum non nocere*<sup>4</sup>, ni va en la línea del parto respetado para el feto.

Las 4 últimas revisiones sistemáticas Cochrane (2006, 2008, 2013, 2017) indican que el uso de pH de calota no reduce la incidencia de convulsiones ni altera ningún otro resultado perinatal. “*Access to fetal blood sampling did not appear to influence the difference in neonatal seizures nor any other prespecified outcome.*”<sup>5</sup>.

En 2009 el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publicó un boletín sobre monitorización fetal intraparto donde no recomienda su uso. “*Scalp stimulation which is less invasive, provides similar information about the likelihood of fetal acidemia as does scalp pH*”<sup>6</sup>.

Mahendru AA afirmó “*In this context, in the absence of any large robust intrapartum studies of FBS as an adjunct to CTG, we should question its place as a recommended ‘diagnostic’ adjunct to the CTG*”<sup>7</sup>.

Código de campo cambiado

La última *Guía de monitorización fetal intraparto de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* de la que disponemos fue publicada en 2014 y en ella se recomienda la práctica del pH de calota “basándose en las recomendaciones del Grupo de Trabajo sobre la asistencia al parto y puerperio normal de la sección de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia”<sup>8</sup>.

En dicha guía se informa de que: “El modo más preciso de evaluar el estado del feto intraparto es conocer la situación de su equilibrio ácido-base y la monitorización bioquímica está considerada como “prueba de oro” para el diagnóstico de la acidosis fetal. Pese a ello, presenta falsos positivos con respecto a la acidosis neonatal y es un método de control invasivo, no continuo y que requiere repetidas muestras a lo largo del parto. Por esto, la medida del pH fetal no es muy utilizada en algunos centros.”<sup>8</sup>.

#### **Justificación**

Recientemente el equipo del Dr Chandrharan (Hospital St George’s, Londres) presentó en el congreso europeo de Medicina Perinatal una nueva herramienta para ayudar en la evaluación del estado del feto durante el trabajo de parto: el Fetal Physiological Score (FPS). Se trata de una puntuación con 5 parámetros obtenidos de la observación del registro cardiotocográfico que traducen la adaptación fisiopatológica que está experimentando el feto. Con el sumatorio de ellos se obtiene un valor numérico. La hipótesis es que si el valor obtenido está por encima de 7 la presencia de acidosis metabólica es muy improbable. Estos resultados nacieron de un estudio retrospectivo observacional con 500 casos pendiente de publicar. No existe hasta el momento ningún estudio prospectivo del mismo.

The FIPS project incluye el cálculo del FPS cada vez que se lleve a cabo un pH de calota fetal (sin alterar así el manejo del trabajo de parto según la práctica habitual, a criterio de cada ginecólogo). Posteriormente, se correlacionarán los resultados perinatales obtenidos (pH de cordón umbilical y APGAR) con los valores de FPS y con los de pH calota, respectivamente. El proyecto incluye un estudio piloto para valorar la validez intra e interobservador del FPS.

Por otro lado, la ecografía podría ser otra herramienta no invasiva de utilidad para evaluar el estado del feto durante el trabajo de parto. Existe poca bibliografía que

correlacione el valor de los valores de Doppler intraparto con el RCTG y los resultados perinatales, pero parece que podría aportar información de interés complementaria<sup>9, 10</sup>.

Estudios observacionales recientes<sup>11, 12</sup> postulan la presencia de “Cycling” o sueño fetal como uno de los parámetros del RCTG más importantes para poder excluir depresión cerebral secundaria a tanto causas hipóxicas como no hipóxicas en el transcurso del trabajo de parto. No existe, no obstante, ningún estudio prospectivo al respecto.

Otros estudios observacionales se han centrado en revisar la presencia de patrón saltatorio y se ha objetivado muy baja incidencia y se ha correlacionado con hipoxia moderada<sup>13</sup>.

### **Preguntas de investigación**

¿Es válido el FPS como herramienta complementaria a la interpretación del registro cardiográfico que orienta sobre la posible existencia de acidosis metabólica fetal?

En segundo lugar, ¿existe mayor correlación entre el valor del FPS y los resultados perinatales que entre el pH de calota fetal y los resultados perinatales?

Por otro lado, ¿podría ser la ecografía otra herramienta no invasiva útil para valorar el estado del feto durante el trabajo de parto?

¿Que valor pueden tener otros parámetros del RCTG como el *Cycling* o el patrón saltatorio? No se han hecho estudios prospectivos hasta el momento.

### **Hipótesis**

A medida que avanza el trabajo de parto y aumentan la frecuencia, fuerza y tono de las contracciones, éstas comprimen el cordón umbilical y/o placenta. De tal modo que el feto recibe oxigenación de forma intermitente y se somete a estrés hipóxico de forma progresiva. En respuesta a este estrés el feto presenta una serie de mecanismos adaptativos con el objetivo final de salvaguardar un balance energético positivo en el



miocardio para evitar acidosis a este nivel. Ésta serie de mecanismos adaptativos progresivos están descritos y pueden observarse a nivel del RCTG: desaceleraciones que progresivamente serán más profundas y anchas, ausencia de ascensos, aumento de la frecuencia cardíaca basal secundario a secreción de catecolaminas, disminución de variabilidad y finalmente incapacidad para mantener una frecuencia cardíaca basal estable.

La secreción de catecolaminas por las glándulas suprarrenales del feto tiene tres efectos: aumenta la frecuencia cardíaca basal (con lo que permite hacer llegar más oxígeno), causa una redistribución de la sangre oxigenada de la periferia hacia los órganos centrales y finalmente provoca una glucogenolisis con obtención de mayor energía para el feto (que ayuda a mantener el equilibrio energético en el miocardio)<sup>14</sup>.

La hipótesis de este estudio (H1) es que un score que contemple la fisiopatología fetal y tenga como parámetros estos cambios se correlacionará con los resultados perinatales. Puede ser una medida útil no invasiva para orientar al clínico en el día a día de la sala de partos y permitir tomar decisiones con más conocimiento. La H2 será que el FPS se correlacionará mejor con los resultados perinatales que el pH de calota fetal.

La H3: un estudio Doppler practicado intraparto podría orientar sobre el momento en el que el feto ha realizado la redistribución periférica secundaria a la secreción de catecolaminas y por tanto ser otra herramienta no invasiva orientativa del estado del feto.

Se valorarán otras variables del RCTG correlacionándolas con los resultados perinatales: *Cycling* o el patrón saltatorio/Zigzag pattern, de las cuales no existen estudios prospectivos. La H4 sería que la presencia de *Cycling* orienta sobre la ausencia de depresión neurológica en una situación de hipoxia progresiva. La H5 valorará la incidencia de patrón saltatorio y se correlacionará con los resultados perinatales.

### 3. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS:

El objetivo general es encontrar parámetros no invasivos que permitan orientar al clínico sobre el estado del feto durante el trabajo de parto. De forma más específica, incluye validar un score fisiopatológico que se obtiene mediante la observación del RCTG como

método para aproximar el estado del feto, el cual tendría mejor correlación con los resultados perinatales que el pH de calota fetal.

A nivel del Hospital de Sant Pau también se estudiará la correlación del resultado del estudio Doppler con los resultados perinatales.

Otro resultado en estudio sería el potencial impacto de algunos parámetros en el resultado perinatal.

#### 4. MÉTODOS:

##### Diseño del estudio

Estudio de cohortes multicéntrico, sin modificación del manejo habitual en Sala de partos.

##### Población de estudio. Criterios de inclusión, exclusión

Gestantes en trabajo de parto que acudan a la Sala de parto de uno de los 3 hospitales del estudio. El reclutamiento será consecutivo.

##### Criterios de inclusión:

1. Gestantes mayores de 16 años.
2. Capacidad para leer y entender consentimiento informado y haber aceptado participar en el estudio.
3. Gestaciones únicas.
4. >28 semanas y <41.6 semanas de gestación

##### Criterios de exclusión:

1. Gestación múltiple
2. Gestación < 28 semanas o > 41.6 semanas
3. Retraso mental, barrera idiomática franca o analfabetismo que no permita entender el consentimiento informado
4. Feto muerto
5. Tiempo de duración del RCTG inferior a 30 minutos
6. Calidad de registro insuficiente para valoración y cálculo del FPS
7. Anomalías fetales cromosómicas o malformaciones estructurales.
8. Cardiopatías fetales conocidas.
9. Madre afecta de preeclampsia en tratamiento con Labetalol.
10. Patologías maternas como Lupus eritematoso sistémico, VIH o Diabetes melitus con mal control glicémico.
12. Pacientes que reciban tratamiento con sulfato de magnesio, betametasona o narcóticos durante el periodo de parto
13. Pacientes con consumo reciente (última semana) de cocaína
14. No haber podido obtener pH de sangre de cordón tras el parto

## Definición de variables

### Pre e intraparto

-**Variables epidemiológicas y antropométricas:** Edad materna, IMC, semanas de gestación (variables continuas), patología materna (binaria: sí/no).

-¿Se trata de una **inducción?** (binaria: sí/no) y motivo.

-Administración de **corticoides** y/o **Sulfato de Magnesio** (Binaria: sí/no)

-**FPS:** score o puntuación obtenida del sumatorio de los valores de 5 parámetros obtenidos de la observación del RCTG. Continuo.

-**pH de calota fetal.** Número de veces realizado y resultado (continuo).

-Parámetros del RCTG:

-**Cycling.** Periodos de sueño fetal en el RCTG, con variabilidad < 5lpm. Binaria (sí/no).

-**Patrón saltatorio:** Variabilidad >25 lpm durante un periodo > 30 minutos. Binario (sí/no).

-**Zigzag pattern:** Variabilidad >25 lpm durante un periodo superior a un minuto. Binario (sí/no).

-Parámetros ecográficos: Continuo.

-**IP arteria uterina:** Se realiza la medición vía abdominal. Se coloca el transductor longitudinalmente en la fosa ilíaca, de forma paralela a la cresta ilíaca y pared uterina, identificando los vasos ilíacos. Con un movimiento sutil en sentido medial se identifica la arteria uterina en una falsa imagen de cruce con la arteria ilíaca externa, debe estudiarse 1-2 cm distal a este punto.

-**IP arteria umbilical:** Preferiblemente se medirá en un asa libre.

-**IP arteria cerebral media:** Se identifica en un corte axial craneal a nivel del polígono de Willis, se debe medir en su porción proximal, cerca de la salida de la carótida interna.

-Presencia o no de **meconio** intraparto. Binario (sí/no).

-Administración de **prostaglandinas** y/o **oxitocina**. Binario (sí/no).

-**Vía del parto** (vaginal eutócico, vaginal instrumentado, cesárea). **Motivo** de la instrumentalización/cesárea. Si es **urgente** o no (Binario (sí/no). Se documentarán **complicaciones**.

### Postparto

-**pH de cordón** (arterial y venoso). *Continuo.*

-**APGAR**: Puntuación obtenida de la inspección del recién nacido que tiene en cuenta 5 parámetros y se realiza al minuto, 5 y 10 minutos de vida. *Continuo.*

-**Peso y sexo** del recién nacido. *Continuo.*

-**Perímetro cefálico**: perímetro en cm obtenido tras el nacimiento. *Continuo.*

### -**Peso de la placenta**

-Ingreso o no en la **Unidad de Neonatos**. Binario (sí/no). Días de ingreso. *Continuo.*

-Desarrollo neurológico medido mediante el **test de Bayley-III** a los 14 meses de edad. Se enviará un correo electrónico a las madres para que rellenen un formulario de desarrollo cognitivo, motor y lingüístico del niño. *Continuo.*

### **Tamaño de la muestra previsto**

El número total de casos a reclutar será de 300, repartidos equitativamente entre los 3 centros participantes. Dicho número se ha calculado en función del tiempo estimado de reclutamiento, asumiendo que es fácil tener 100 casos que cumplan los criterios definidos en un año, en cada centro. Con este número se podrá abordar la estadística bivariante así como orientaciones multivariantes.

En una segunda fase se seguirán reclutando casos para estudiar el resto de variables, aumentar muestra y completar el estudio con los resultados de desarrollo a los 2 años.

### **Metodología. Fuentes de información**

#### 1: Prenatal

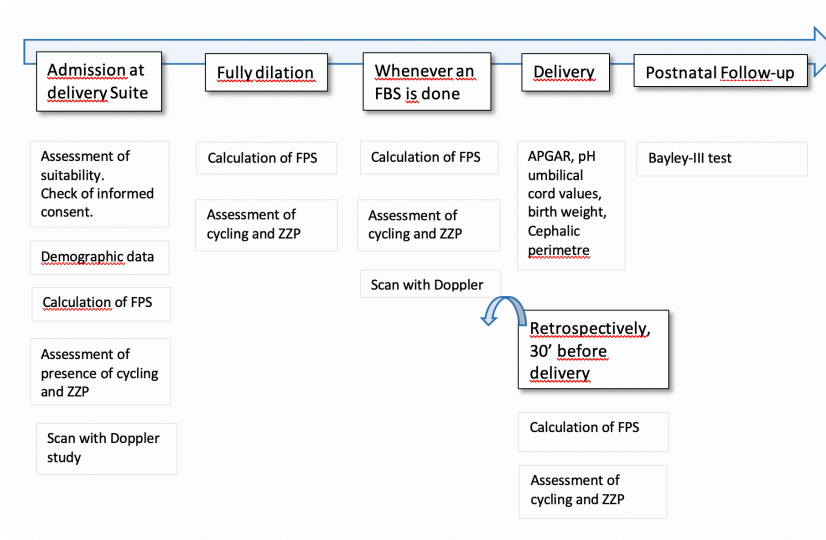
-Se informará del estudio y se entregará el consentimiento informado en la visita de seguimiento del embarazo por parte del equipo obstétrico en consultas.

## 2: Intraparto

- Se recogerá el consentimiento informado (o se entregará uno nuevo con la explicación necesaria) a la llegada a la Sala de partos.
- Se realizará una ecografía basal al ingreso.
- Se monitorizará el trabajo de parto y se seguirá el manejo habitual sin modificar la conducta obstétrica. Por tanto, se realizarán pH de calota fetal cuando se requiera según protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).
- Se realizarán más ecografías en función de si se realizan pH de calota fetal

## 3: Postnatal

- Se medirá el perímetro cefálico en el puerperio inmediato en la Sala de partos.
- Se recogerán los datos habituales perinatales: pH de cordón, APGAR y sexo y peso del recién nacido, así como peso de la placenta.
- Se analizará el RCTG y se registrarán los datos mediante el programa Clinapsis facilitado por el Hospital de Sant Pau.
- A los 14 meses postparto se enviará un email a las madres solicitando que rellenen el test de Bayley-III online.



## Manejo y Análisis de los datos

Anna Gràcia es la creadora y coordinadora de la base de datos. Ella introducirá los datos de los RCTG referentes al Hospital de Sant Pau. Las ecografías serán realizadas por el personal del equipo de la Sala de partos. La Dra Llorba tendrá acceso a los mismos.

Los investigadores principales del Hospital del Mar y del Hospital de Manresa introducirán sus datos respectivos, sin tener acceso a los demás datos.

El análisis de datos será llevado a cabo con la ayuda de Ignasi Gich del departamento de estadística de la UCICEC.

Las variables se describirán según su escala de medida, así en variables categóricas de facilitará la frecuencia absoluta (ene) y la relativa (porcentaje); para variables cuantitativas, el valor medio con su desviación típica. En case de variables ordinales o cuantitativas que muestren una clara asimetría, se facilitará la mediana con el rango intercuartil, así como el valor medio y du desviación.

El análisis inferencial principal será la relación entre la “score” y el pH de cordón, por tanto se evaluará a través del coeficiente de correlación lineal de Pearson. Adicionalmente se pretende aplicar estadística multivariante para ampliar la información y para buscar un modelo de regresión lineal que permita un mejor ajuste.

En todos los casos el nivel de significación será el usual del 5% ( $\alpha = 0.05$ ), aproximación bilateral.

El software que se empleará será el programa IBM-SPSS (V 25.0).

Los resultados serán compartidos con el Dr Edwin Chandraharan, jefe de servicio del hospital St George’s de Londres, quien supervisará y ayudará en las potenciales publicaciones que se obtengan del estudio.

## **Control de calidad**

El investigador garantizará la exactitud e integridad de los datos, así como de todos los informes que se le requieran. Los datos incluidos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), que se deriven de documentos fuente, serán consistentes con dichos documentos o en caso contrario se justificarán las discrepancias.

El investigador guardará los documentos del estudio hasta al menos 5 años de finalizada su realización.

Ante la solicitud del monitor, auditor, CEIC o autoridad sanitaria, el investigador tendrá disponible todos los archivos relacionados con el estudio, permitiendo el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoria, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades competentes.

## **Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis**

La principal limitación del estudio es el tiempo que transcurre entre los parámetros observados en el RCTG (que nos pueden sugerir sufrimiento fetal, bienestar fetal etc) y la única medida objetiva de la que disponemos para conocer el estado del feto: el pH de cordón postnatal. Dificulta la correlación de forma importante.

Lo mismo sucede con los resultados de la ecografía intraparto.

Otra limitación será la valoración postnatal a largo plazo debido a que dependerá de la participación de los progenitores a los 2 años, mediante el envío online de un formulario. El método implica probable pérdida de casos.

**PLAN DE TRABAJO (tareas, hitos y cronología del estudio):**

**Mes marzo, abril y mayo 2019**

Elaboración del protocolo. Edición de los materiales de estudio. Diseño de la base de datos. Reunión de los investigadores para la resolución de dudas. Preparación de los aspectos logísticos para la puesta en marcha del estudio.

**Mes mayo 2019**

Presentación a CEIC

**Mes setiembre 2019**

Inicio del estudio. Identificación de los pacientes. Recogida e introducción de los datos.

Eliminado: junio

**Mes mayo 2021**

Inicio del envío de cuestionario Bayley-III.

**Mes julio 2022**

Depuración y análisis de datos. Reunión de investigadores para discusión de los resultados y cierre del estudio. Elaboración del informe final. Elaboración de un manuscrito para publicación de los resultados.

**Duración:** 36 meses

CRONOGRAMA	Primer año				Segundo año				Tercer año				Cuarto año			
	2019				2020				2021				2022			
	1-3m	6m	9m	12m	15m	18m	21m	24m	27m	30m	33m	36m	40m	43m	46m	49m
Protocolo de estudio, registro, CEIC																
Reunión de inicio	■															
Hoja de recogida de datos y cuaderno electrónico	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Captación de pacientes, recogida datos	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Análisis intermedio. Reunión intermedia.					■	■	■	■								
Envío de test de Bayley-III									■	■	■	■	■	■	■	■
Depuración y análisis de datos.													■	■	■	■
Reunión de investigadores													■	■	■	■
Resultados y cierre de estudio. Informe final.															■	■
Publicación de resultados.																■



## **5. ASPECTOS ÉTICOS:**

### **Evaluación beneficio-riesgo de la investigación**

Se trata de un estudio sin alteración del manejo habitual y por tanto no entraña riesgos para la paciente y/o feto en trabajo de parto. En el Hospital de Sant Pau se realizarán ecografías que pueden ser levemente molestas, pero sin perjuicio alguno y la paciente puede sentirse más segura y controlada.

### **Consideraciones éticas, sobre información a los sujetos y consentimiento informado**

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador será responsable de garantizar que el estudio se realice de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau debe de aprobar el protocolo del estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará.

Se informará al CEIC de cualquier enmienda posterior al protocolo y se deberá solicitar su opinión en el caso de que fuera necesaria una nueva evaluación de los aspectos éticos del estudio.

Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado del paciente. El paciente no podrá participar en ningún procedimiento específico del estudio antes de obtener su consentimiento, o el de su tutor legal/familiar cuando el paciente no sea capaz de dar su consentimiento por su situación clínica.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio y antes de la obtención del consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el mismo, explicará al posible sujeto participante o a su tutor legal/familiar, los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio y cualquier molestia que éste pueda ocasionar. La explicación acerca de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio se realizarán en un lenguaje entendible.

El posible sujeto participante o su tutor legal/familiar deben tener tiempo para meditar su decisión de participar en el estudio, y tener la oportunidad de formular preguntas. Después de esta explicación, y antes de entrar en el estudio, el consentimiento deberá quedar adecuadamente registrado mediante la firma del sujeto o su tutor legal/familiar.

Como Anexo se presenta el Modelo de Hoja de Información al Paciente y de Formulario de Consentimiento.

### **Confidencialidad de los datos**

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (EU) General de Protección de Datos 2016/679.

### **Interferencia con los hábitos de prescripción del medico**

El manejo clínico de los pacientes se adecuará a los estándares de tratamiento del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, sin que la realización de este estudio influya en tal proceso.

### **6. PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS:**

El objetivo del estudio es publicar los resultados obtenidos en forma de diferentes artículos que abarquen los diferentes aspectos estudiados.

### **7. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y FINANCIACIÓN:**

Se aplicará a diferentes becas para financiar el tiempo invertido de la coordinadora principal.

## 8. MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO:

Cualquier modificación del protocolo del estudio adoptará siempre la forma de enmienda o addendum por escrito. Para su formalización, se requerirá la aprobación de todas las personas responsables del estudio. En caso de tratarse de modificaciones relevantes, se solicitará la aprobación expresa del Comité Ético de Investigación Clínica.

## 9. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:

### Informes de inicio, seguimiento y final

Se notificará el inicio del estudio al comité ético. Posteriormente se enviarán informes de seguimiento anuales.

Tras obtener las conclusiones del estudio, se elaborará un informe final que será presentado al comité ético.

## 10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Chandraharan E. Fetal scalp blood sampling during labour: is it a useful diagnostic test or a historical test that no longer has a place in modern clinical obstetrics? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(9):1056-1062. doi:10.1111/1471-0528.12614
2. Rotimi A. K. J, Hickey WPN. Feta haemorrhage after fetal scalp blood sampling. *Lancet.* 1990;819-820.
3. Schaap TP, Moormann KA, Becker JH, Kwee A. Cerebrospinal Fluid Leakage , an Uncommon Complication of Fetal Blood Sampling : A Case Report and Review of the Literature. 2011;66(1):42-46.
4. Chandraharan E. Fetal scalp blood sampling should be abandoned: FOR: FBS does not fulfil the principle of first do no harm. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(11):1770. doi:10.1111/1471-0528.13980
5. Alfirevic Z, Devane D, Gyte GML, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(2). doi:10.1002/14651858.CD006066.pub3
6. Fetal I, Rate H, Principles M. PRACTICE BULLETIN CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN – GYNECOLOGISTS OBSTETRICIANS AND. 2009;2002(106):1-11.
7. Mahendru AA, Lees CC. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Is intrapartum fetal blood sampling a gold standard diagnostic tool for fetal distress ? *Eur J Obstet Gynecol.* 2011;156(2):137-139. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.12.044

8. sobre la Asistencia al parto y Puerperio Normal de la Sección de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia G de T. Guía de monitorización fetal intraparto. [https://sego.es/Guias\\_de\\_Asistencia\\_Practica#perinatal](https://sego.es/Guias_de_Asistencia_Practica#perinatal). Published 2014.
9. Siristatidis C, Kassanos D, Salamalekis G, Creatsa M, Chrelias C, Creatsas G. Cardiotocography alone versus cardiotocography plus Doppler evaluation of the fetal middle cerebral and umbilical artery for intrapartum fetal monitoring : a Greek prospective controlled trial. 2012;25(7):1183-1187. doi:10.3109/14767058.2011.622000
10. Stumpfè FM, Kehl S, Pretscher J, et al. Correlation of short - term variation and Doppler parameters with adverse perinatal outcome in low - risk fetuses at term. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;(0123456789). doi:10.1007/s00404-018-4978-z
11. Preti M, Chandharan E. *Importance of Fetal Heart Rate Cycling during the Interpretation of the Cardiotocograph (CTG)*.; 2018. [www.ologypress.com/submit-article](http://www.ologypress.com/submit-article).
12. Preti M, Chandharan E, Archer A, Lowe V, Arulkumaran S. Fetal heart rate “cycling” during labour: Does it really matter? *J Matern Neonatal Med*. 2014;27:187. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71504923%5Cnhttp://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.924236%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14767058&id=doi:10.3109%2F14767058.2014.924236&atitle=Fetal+heart+rate>.
13. Nunes I, Ayres-de-campos D, Kwee A, Rosen KG. Prolonged saltatory fetal heart rate pattern leading to newborn metabolic acidosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41 (5):507-511. doi:10.12891/ceog17322014
14. Gracia-Perez-Bonfils A, Chandharan E. Physiology of fetal heart rate control and types of intrapartum hypoxia. In: Chandharan E, ed. *Handbook of CTG Interpretation. From Patterns to Physiology*. First. Cambridge: Cambridge University Press; 2017:13-25.

#### ANEXOS:

Anexo 1: Evaluaciones del estudio

Anexo 2: Hoja de información a los sujetos (se presenta en documento aparte)

Anexo 3: Formulario de consentimiento informado (se presenta en documento aparte)

## Anexo 1

### ESQUEMA DE EVALUACIONES DEL ESTUDIO

Visita	V0	V1	V2	V3	V4	.....
<b>Procedimiento</b>						
Firma consentimiento informado						
Datos sociodemográficos						
Criterios de inclusión/exclusión						
Evaluación del estado clínico						
Pruebas: **						
pH de calota						
Ecografía						
pH cordón						
Peso recién nacido						
Sexo recién nacido						
Medición de perímetro cefálico						

\*\* Observación: Aclarar las pruebas que se recogerán de la historia clínica (ya realizadas), las que se realizarán como práctica habitual y las que se realizarán debido al estudio, como Exploraciones y tratamientos (endoscopia, biopsia, ecografía, ECG, polisomnografía, etc), Procedimientos de hemodinámica, Pruebas de medicina nuclear, Pruebas radiológicas (rx, TC, RM), Radiología intervencionista, radioterapia, Anatomía patológica (biopsia, citología, inmunohistoquímica), Bioquímica – Hormonas – Lípidos – Marcadores tumorales – Proteínas – Tóxicos, Pruebas genéticas, Hematología (citología, citogenética, marcadores moleculares, hemostasia), Inmunología, Microbiología, Neuromuscular, Otros