



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN (11.0-13.6 SDG) CON ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS, ULTRASONIDO Y MARCADORES BIOQUÍMICOS, ANÁLISIS DE LOS PUNTOS DE CORTE EN POBLACIÓN MEXICANA PARA CLASIFICAR UNA PACIENTE COMO DE ALTO RIESGO PARA PREECLAMPSIA, PARTO PRETÉRMINO, Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE: **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:
DAVID MORALES ZENTENO

DR NORBERTO REYES PAREDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA

DR. HÉCTOR JESÚS BORBOA OLIVARES
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO



CD. DE MÉXICO, MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACION DE TESIS:

TITULO DE TESIS:


TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACION (11.0-13.6 SDG) CON ANTECEDENTES OBSTETRICOS, ULTRASONIDO Y MARCADORES BIOQUIMICOS, ANALISIS DE LOS PUNTOS DE CORTE EN POBLACION MEXICANA PARA CLASIFICAR UNA PACIENTE COMO DE ALTO RIESGO PARA PREECLAMPSIA, PARTO PRETERMINO, Y RESTRICION DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.



DRA VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

DIRECTORA DE EDUCACION EN CIENCIAS DE LA SALUD

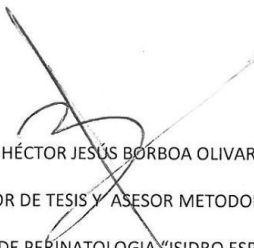
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"



DR NORBERTO REYES PAREDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"



DR HÉCTOR JESÚS BORBOA OLIVARES

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLOGICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

INDICE

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 1. RESUMEN | Pagina 4 |
| 2. MARCO TEÓRICO | Pagina 6 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | Pagina 13 |
| 4. RESULTADOS | Pagina 15 |
| 5. DISCUSIÓN | Pagina 18 |
| 6. CONCLUSIÓN | Pagina 21 |
| 7. TABLAS | Pagina 22 |
| 8. IMÁGENES..... | Pagina 24 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA | Pagina 26 |

RESUMEN

OBJETIVO: Este estudio tiene por objetivo realizar un análisis de los puntos de corte propuestos en la población mexicana para clasificar una paciente como de alto riesgo para desarrollar preeclampsia, parto pretérmino, y restricción del crecimiento intrauterino. Mediante el tamizaje de primer trimestre de la gestación (11.0-13.6 SGD) con antecedentes obstétricos, ultrasonido (doppler de arterias uterinas) y marcadores bioquímicos (HGC-B, PAPP-A y PLGF).

MATERIAL Y METODOS: Se trata de una cohorte prospectiva analítica en la que se incluyeron un total de 500 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, que completaron el tamizaje de primer trimestre y que concluyeron su gestación dentro del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, en el periodo comprendido de Diciembre de 2015 a Enero de 2018. De las cuales se recolectaron antecedentes maternos y obstétricos, IP medio de las arterias Uterinas y marcadores séricos tratando de calcular los riesgo para presentar preeclampsia, RCIU y parto prematuro con el algoritmo de regresión multivariado de la Fundación de medicina fetal.

RESULTADOS: Del total de pacientes estudiadas con riesgo alto de presentar preeclampsia de inicio temprano, de acuerdo a nuestro análisis con los distintos puntos de corte el que consideramos que el ideal para nuestra población es el de 1 en 333, con una sensibilidad del 85% con una tasa de falsos positivos del 15%. Analizando los datos para parto prematuro, se encontró que el mejor punto de corte para clasificar a una paciente como de alto riesgo es 1 en 400, con una sensibilidad del 85 % y una tasa de falsos positivos del 15%. Revisando los datos en relación a restricción en el crecimiento intrauterino, el puntos de corte que mostró mejor eficacia en la clasificación es el de 1 en 350, con el mismo rendimiento que los puntos de corte presentados previamente, una sensibilidad del 85% con una tasa de falsos positivos del 15%.

CONCLUSIÓN: Este estudio muestra que los 3 puntos de corte de riesgos propuestos para la población Mexicana son diferentes a los propuestos por el algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal, sin embargo, como se ha mencionado previamente, se trata de poblaciones con diferentes características demográficas, distintas

distribuciones de grupos etarios, diferentes características étnicas y diferentes prevalencias de las 3 enfermedades.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to perform an analysis of the proposed cut-off in the Mexican population to classify a patient as high risk to develop preeclampsia, preterm delivery, and intrauterine growth restriction. Through screening of the first trimester of pregnancy (11.0-13.6 GA) with obstetric history, ultrasound (Doppler of uterine arteries) and biochemical markers (HGC-B, PAPP-A and PLGF).

MATERIAL AND METHODS: This is a prospective analytical cohort in which a total of 500 patients who fulfilled the inclusion criteria were included, completed the first trimester screening and concluded their pregnancy within the National Institute of Perinatology Isidro Espinoza. Reyes, in the period from December 2015 to January 2018. Of which maternal and obstetric history, mean PI of the arteries and serum markers were collected trying to calculate the risk to present preeclampsia, IUGR and premature delivery with the algorithm of multivariate regression of the Fetal Medicine Foundation.

RESULTS: Of the total of patients studied with high risk of presenting early onset preeclampsia, according to our analysis with the different cut-off, we consider that the ideal for our population is 1 in 333, with a sensitivity of 85% with a false positive rate of 15%. Analyzing the data for preterm birth, it was found that the best cut-off point to classify a patient as high risk is 1 in 400, with a sensitivity of 85% and a false positive rate of 15%. Reviewing the data in relation to intrauterine growth restriction, the cutoff points that showed the best efficiency in the classification is 1 in 350, with the same performance as the previously presented cut-off points, a sensitivity of 85% with a rate of false positives of 15%.

CONCLUSION: This study shows that the 3 risk cut points proposed for the Mexican population are different from those proposed by the algorithm of the Fetal Medicine Foundation, however, as previously mentioned, these are populations with different demographic characteristics, different distributions of age groups, different ethnic characteristics and different prevalence of the 3 diseases.

MARCO TEÓRICO

TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN (11.0-13.6 SDG) CON ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS, ULTRASONIDO Y MARCADORES BIOQUÍMICOS, ANÁLISIS DE LOS PUNTOS DE CORTE EN POBLACIÓN MEXICANA PARA CLASIFICAR UNA PACIENTE COMO DE ALTO RIESGO PARA PREECLAMPSIA, PARTO PRETÉRMINO, Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

La preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y el nacimiento pretérmino son consideradas como las principales causas de morbilidad materno y fetal a nivel mundial. Las tres entidades tienen repercusiones a corto, mediano y largo plazo que no solamente afectan al binomio madre-hijo, sino que sus complicaciones van mucho más allá afectando el núcleo familiar y social con un impacto a nivel no solamente de salud, sino también económico por las secuelas que se pueden presentar en la madre o en el feto posterior al nacimiento. (1,2)

La literatura mundial reporta que la preeclampsia afecta el 2-3 % de todos los embarazos, sin embargo se ha observado que uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de esta enfermedad es el origen étnico de la madre y esta cifra puede llegar en algunas poblaciones a ser tan alta y afectar aproximadamente un 10% de los embarazos. La forma más común de preeclampsia se manifiesta como de inicio tardía (cuando el diagnóstico se realiza en un embarazo mayor de 34 semanas); preeclampsia de inicio temprano (cuando el diagnóstico se realiza en un embarazo menor 34 semanas), este segundo espectro de la enfermedad si bien es cierto es menos común a menudo tiene una presentación más severa y por lo tanto las repercusiones para la madre y para el feto son mayores. (3)

La restricción en el crecimiento intrauterino de origen placentario (RCIU) es una de las causas más comunes de resultados perinatales adversos así como de complicaciones y secuelas a mediano y largo plazo. Por definición se dice que un feto presenta RCIU cuando no alcanza su potencial de crecimiento genéticamente predeterminado, en la mayoría de los casos secundario a insuficiencia placentaria.

(4)

La restricción del crecimiento intrauterino se presenta en el 10% de los embarazos, se define como aquel feto con un peso estimado menor al percentil 10 para la edad gestacional con alguna alteraciones en la evaluación hemodinámica (arteria umbilical, arteria cerebral media, arterias uterinas, ducto venoso, istmo aórtico, vena umbilical), o aquel feto con un peso estimado menor al percentil 3 para la edad gestacional. (5) Se pueden distinguir dos formas clínicas en relación con la edad gestacional en la que se realiza el diagnóstico, la presentación de inicio temprano (antes de las 34 semanas) es un trastorno grave con el patrón típico de deterioro (6), mientras que el de inicio tardío es mucho más común que la forma temprana y es más leve, mostrando un patrón de deterioro diferente al del temprano, ambas generando una contribución importante de resultados perinatales adversos. (7)

Los términos de restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y pequeño para la edad gestacional (PEG), se relacionan, pero no son sinónimos. Frecuentemente en las publicaciones médicas se utilizan varios términos para referirse a las alteraciones que puede sufrir un feto en el proceso de alcanzar su potencial de crecimiento. Estas divergencias en los conceptos han creado confusión para su aplicación en la práctica clínica cotidiana además los diferentes términos utilizados en los trabajos médicos hacen que los hallazgos no sean aplicables a todas las poblaciones. (4)

Clasificación alteraciones en el crecimiento de origen placentario según peso y alteraciones hemodinámicas.

| Clasificación | Características | Seguimiento | Interrupción y vía del nacimiento. |
|---|--|--------------------|--|
| Feto Pequeño Para Edad Gestacional PEG | PFE entre percentil 3 y 10 de crecimiento. Sin alteraciones hemodinámicas. | Cada 2 Semanas. | Semana 38. Según condiciones obstétricas. |
| RCIU estadio I | PFE < percentil 3 o PFE < percentil 10 con IP AU >P95%(anormal), ICP < P5% (anormal), IP ACM < P5%(anormal), IP Aut > P95%(anormal). | Semanal | Semana 37. Según condiciones obstétricas. |

| | | | |
|-------------------------|---|-----------------------|---|
| RCIU estadio II | PFE < percentil 10 % Flujo diastólico ausente en AU. Istmo aórtico con flujo diastólico reverso | Dos veces por semana. | Semana 34. Nacimiento vía abdominal. |
| RCIU estadio III | PFE < percentil 10 % IP de Ducto Venoso > P95%. Flujo diastólico reverso en AU | Cada 1-2 días | Semana 30. Nacimiento vía abdominal. |
| RCIU estadio IV | PFE < percentil 10 % Onda A ausente o reversa en ducto venoso. RCTG patológico. | Cada 12 horas. | Semana 26. Nacimiento vía abdominal. |

Abreviaturas: PFE peso fetal estimado, AU arteria umbilical, ICP índice cerebro-placentario, ACM arteria cerebral media, AUT arterias uterinas, RCTG registro cardiotocográfico.

Fuente: Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98

Se define como parto pretérmino todo nacimiento que ocurre entre la semana 20 y 37 de gestación posterior a trabajo de parto, ruptura prematura de membranas pretérmino o insuficiencia ismico-cervical. ⁽⁸⁾ tiene una prevalencia de entre el 5-12 % de los nacimientos y es responsable del 70 % de las muertes neonatales. El parto prematuro puede subdividirse en base en la edad gestacional:

- Extremadamente prematuros: <28 semanas.
- Muy prematuros: 28 - <32 semanas.
- Prematuros moderados: 32 - <34 semanas.
- Prematuros tardíos: 34 - <37 semanas. ⁽⁹⁾

Existen múltiples factores de riesgo para presentar parto prematuro, algunos modificables y otros que son considerados no modificables. Dentro de los NO modificables están:

- La historia materna de parto prematuro es un factor de riesgo fuerte y muy probablemente impulsado por la interacción de factores de riesgo genéticos, epigenéticos y ambientales.
- Edad de la madre joven (<18 años) o avanzada (40 años).
- Intervalo corto entre embarazos.

- Bajo índice de masa corporal de la madre.
- Sobredistensión uterina con embarazo múltiple. (↑10 veces el riesgo en comparación con los nacimientos únicos). (10)

Si se consideran los factores modificables están:

- Infecciones del tracto urinario, malaria, vaginosis bacteriana, VIH y sífilis.
- Estrés/excesivo trabajo físico/periodos largos de pie.
- Alcohol y tabaquismo excesivo.
- Enfermedad periodontal.
- Enfermedades crónicas maternas.
- Desnutrición / Deficiencias nutricionales.
- Salud mental materna (Depresión, violencia intrafamiliar)
- Factores genéticos (Historia familiar de parto pretérmino, incompetencia istmico cervical, RCIU, defectos congénitos)
- Cirugía abdominal durante el embarazo (10)

En nuestro Instituto Nacional de Perinatología, al ser considerado una unidad de tercer nivel de atención que atiende embarazos de alto riesgo, la prevalencia que se tiene de estos tres desenlaces es mas alta que en el resto del país, en el año 2017 según el departamento de estadística de nuestro hospital se tuvo una prevalencia para preeclampsia del 11 %, de un 15% para parto pretérmino, y 8 % para RCIU. (11)

Aunque la etiología precisa de estas condiciones clínicas sigue siendo poco conocida pueden ser consecuencia de una mala placentación secundaria a una mala invasión del trofoblasto sobre las arterias espirales, generando una hipoperfusión placentaria y un desequilibrio entre los efectos vasodilatadores y vasoconstrictores que confluyen en disfunción placentaria. (12)

Desde aproximadamente 4-5 años, surgió un concepto “enfermedad placentaria”, en el cual todas estas patologías: restricción en el crecimiento intrauterino, preeclampsia, parto prematuro, pérdida gestacional y óbito, tienen un origen común en una alteración

en el desarrollo placentario y por lo tanto al tener un origen común podrían tener la misma forma de predicción y prevención.

La prevención de estas condiciones clínicas es un desafío en obstetricia; por lo que la identificación temprana de mujeres con mayor riesgo de desarrollarlas es un tema crucial que mejoraría el monitoreo de las mismas y los resultados materno y fetales,⁽³⁾ existen programas establecidos para el tamizaje de pacientes embarazadas que tienen como objetivo identificar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar algunos de estos desenlaces, el que hasta el momento ha demostrado una mayor eficacia diagnóstica, es el planteado por la Fundación de Medicina Fetal, el cual proporciona un software donde se ingresan los datos de la paciente: edad, paridad, antecedente de parto prematuro, peso, talla, antecedentes obstétricos de la madre (preeclampsia en embarazos previos, historia familiar de preeclampsia, antecedente de síndrome antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, tabaquismo, diabetes) y método de concepción, además de algunos marcadores biofísicos como la presión arterial media de la madre y marcadores bioquímicos como fracción libre de gonadotropina coriónica humana, proteína A asociada a la placenta y factor de crecimiento placentario, también se incluyen mediciones ultrasonográficas como longitud cráneo-cauda del feto, número de fetos, frecuencia cardíaca fetal, diámetro biparietal, translucencia nucal e índice de pulsatilidad de arterias uterinas y con estos datos el programa te proporciona los riesgos específicos (probabilidad) para cada paciente para que se presente trisomía 21, 18 y 13, así como riesgo para presentar parto prematuro antes de la semana 34 de gestación, preeclampsia antes de la semana 34 de gestación y restricción en el crecimiento de presentación clínica temprana. ⁽¹³⁾

La importancia de poder identificar a las pacientes de alto riesgo para PP, PEE, RCIU, es poder realizar intervenciones para prevenir estos desenlaces. En relación a preeclampsia se ha demostrado que la administración de 100-150 mg. de aspirina cada 24 horas, iniciando antes de la semana 16 de gestación, disminuye el riesgo de desvalorar PEE de inicio temprana RR 0.57 (IC 0.43– 0.75; P< .001). ⁽¹⁴⁾ de igual manera el uso de aspirina a dosis de 100 mg cada 24 horas iniciando antes de la semana 16 demostró reducir el riesgo de RCIU RR 0.56 (95% CI 0.44-0.70). ⁽¹⁴⁾ En relación a parto pretérmino la evidencia demuestra que el uso de progesterona

micronizada 200 mg vía vaginal cada 24 horas reduce el nacimiento pretérmino antes de las 37 semanas de gestación RR 0.55 (95% IC 0.42-0.74). (15)

Conserv. y colaboradores establecen la capacidad predictiva y de asociación de los marcadores séricos del primer trimestre; y valores extremos de PAPP-A (<percentil 5), (16) b-hCG libre (>percentil 95) (17) con resultados adversos del embarazo como preeclampsia, RCIU y parto pretérmino. (18)

El Doopler de arterias uterinas en el primer trimestre del embarazo, es un método no invasivo, capaz de detectar alteración en la velocidad de los flujos y resistencias de las arterias uterinas, resultado de una mala placentación (9) permite a los médicos identificar mujeres en riesgo de desarrollar preeclampsia y restricción del crecimiento fetal principalmente de inicio temprano e iniciar medidas preventivas como la aspirina y un monitoreo estrecho para minimizar los resultados adversos. Por lo que hallazgos de VELAUTHAR y col, en su meta-análisis del 2014 resaltan la necesidad del desarrollo de modelos de predicción incorporando el doopler de arterias uterinas para aumentar la precisión en la evaluación de los riesgos. (20)

Es por ello que se proponen modelos de predicción de riesgos en el primer trimestre del embarazo en base a algunas revisiones sistemáticas a partir de los antecedentes maternos (edad maternal, IMC >35, paridad, DM, HASC, LES, SAAF, tabaquismo, tipo de concepción), (21) marcadores bioquímicos (22) y doopler de arterias uterinas (20) con la finalidad de mejorar el rendimiento de los mismo de manera conjunta.

La valoración del riesgo mediante un método cuantitativo se utiliza para identificar a las mujeres con mayor probabilidad de presentar preeclampsia, RCIU y parto pretérmino. Los sistemas propuestos generalmente calculan un puntaje aditivo basado en puntos asignados a factores de riesgo epidemiológicos, históricos y clínicos seleccionados arbitrariamente o ponderados.(23) Sin embargo el punto de corte para considerar una paciente de alto o bajo riesgo para presentar un desenlace depende de muchos factores epidemiológicos y étnicos, por lo tanto no sería posible ni útil, utilizar los mismos puntos de corte en diferentes poblaciones.

En el Instituto Nacional de Perinatología el programa de tamizaje de la Fundación de Medicina Fetal se implementó desde hace aproximadamente 10 años, en un principio solamente se incluían las variables ultrasonográficas, las variables biofísicas y los antecedentes obstétricos de la paciente, a finales de 2015-2017 se incluyeron también los marcadores bioquímicos (HCG, PAPP-A, PLGF) para completar las variables completas que eran necesarias para incluir realizar el tamizaje completo.

Por lo que el objetivo de este estudio es determinar los puntos de corte en la población mexicana para clasificar a las pacientes de alto y de bajo riesgo para preeclampsia, parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino de acuerdo a los modelos de predicción de riesgos de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva analítica en donde se incluyeron 500 embarazos únicos en el primer trimestre de la gestación longitud craneo cauda 45 – 84 mm (11.0/13.6 semanas por FUM y corroborada por USG), todas las pacientes que cumplían los criterios de inclusión, fueron invitadas a participar en el estudio, a aquellas pacientes que aceptaron su participación se solicitó la firma de consentimiento informado para participar en el estudio, estas pacientes se incluyeron como parte del tamizaje de primer trimestre de la gestación, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes entre abril de 2015 a junio de 2017. Se excluyeron: pacientes con embarazo gemelar, paciente que no contaban con consentimiento informado o solicitud del médico tratante. Criterios de eliminación: que la paciente no desee continuar participando en el proyecto, que el embarazo que no haya tenido su resolución en el instituto (pues no se contaba con los resultados perinatales para poder tener el resultado final), .

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación de Medicina Materno fetal del Instituto Nacional de Perinatología, las pacientes que cumplían con criterios de inclusión, pasaron a toma de tensión arterial por personal de enfermería altamente capacitada, con baumanómetro de mercurio previamente calibrado, tomada en dos ocasiones en ambos brazos, se tomó el peso y la talla materna, posteriormente se tomaron 5 ml. de sangre venosa para el procesamiento de los marcadores bioquímicos, la cual se centrifugó a 3000 rpm en el laboratorio de inmubioquímica para la cuantificación de BHCG (fracción libre de la gonadotropina corionica humana) , PAPP A (proteína A plasmática asociada a la placenta) y PLGF (factor de crecimiento placentario) mediante el KRYPTOR compact PLUS - BRAHMS-INSTRUMENTS. Los cuales se reportaron en múltiplos de la mediana de acuerdo a edad gestacional y las características maternas.

Finalmente se realizó ultrasonido con equipo de ultrasonido Coluson E8 General Electric HealthCare, donde se midió Longitud Craneo-Cauda (LCC), Diámetro Biparietal (DBP), Circunferencia Cefálica (CC), Circunferencia Abdominal (CA), Longitud Femoral (LF), Ducto Venoso (DV), Regurgitación Tricuspidea (RT), medición de la vejiga, medición de la placenta, valoración de liquido amniótico y medición del

índice de pulsatilidad (IP) de arterias uterinas derecha e izquierda para de esta forma obtener el IP medio de dichas arterias.

Finalmente se introdujeron los datos obtenidos en el Software de la Fundación de Medicina Fetal; antecedentes obstétricos, mediciones biofísicas, los marcadores séricos, mediciones ultrasonográficas para establecer los riesgos para: alteraciones cromosómicas (trisomía 21, trisomía 13, trisomía 18), preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación, restricción del crecimiento intrauterino antes de las 34 semanas y parto pretérmino.

Los resultados del embarazo se obtuvieron del expediente físico y electrónico del hospital, los cuales se recopilaron en la base de datos de Excel para posteriormente realizar el análisis estadístico con el software IBM SPSS versión 20, para identificar las características generales de la población y los puntos de corte mediante una curva ROC.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de Diciembre de 2015 a Enero de 2018 se incluyeron un total de 500 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, que completaron el tamizaje de primer trimestre y que concluyeron su gestación dentro de nuestro hospital.

En las 500 pacientes incluidas se encontró una media de edad de 30.20 años con una desviación estándar (D.E.) 6.85, un peso promedio de 70.20 kg DE 13.69, una talla promedio de 1.58 mts. con una DE 0.07 y un Índice de Masa Corporal promedio de 27.88 DE 5.10. La mediana para la edad gestacional al momento de la realización del tamizaje de primer trimestre fue de 12.6 semanas gestación con un rango entre 11.3 -13.6 semanas. Dentro las variables biofísicas incluidas se encontró una TAS promedio 99.06 mmHG DE 8.60, una TAD promedio de 65.92 mmHG DE 7.30 y una TAM promedio de 76.96 mmHG DE 6.97.

Dentro de los antecedentes obstétricos encontramos: 21 (4.2%) pacientes con antecedente de hipertensión arterial crónica, 45 (9%) pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus Pregestacional, 14 (3%) pacientes con antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico, 7 (1.5%) pacientes con antecedente de Síndrome Antifosfolípidos, 32 (6.5%) pacientes con antecedente de preeclampsia en un embarazo previo, 25 (5%) pacientes con antecedente familiar materno de preeclampsia, 282 (56%) pacientes que estaban cursando su primera gestación, 470 (94%) pacientes cuyo embarazo fue concebido de manera espontánea y 30 (6%) que requirieron de alguna técnica de reproducción asistida para concebir la gestación. Por lo que se considera que globalmente el 31% de las pacientes tenían algún antecedente para presentar preeclampsia durante la gestación.

En relación a parto prematuro, 62 (12.5) pacientes tenían antecedente de parto prematuro en una gestación previa, 17 (3.4%) de ellas con antecedente de un nacimiento pretérmino entre las 24 y las 30 semanas de gestación, 16 (3.2%) con antecedente de un nacimiento pretérmino entre las 30 y las 34 semanas de gestación y 29 (5.8%) con antecedente de un nacimiento entre la semana 34 y 37 de gestación.

Los antecedentes relacionados con restricción en el crecimiento de origen placentario, 45 (9%) pacientes con tenían antecedente de Diabetes Mellitus Pregestacional , 14 (3%) pacientes tenían antecedente de antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico, 7 (1.5%) pacientes tenían el antecedente de Síndrome Antifosfolípidos y 45 pacientes (9%) tenían antecedente de haber tenido un bebé previo con peso menor al percentil 10% para la edad gestacional. Por lo que se encontró que aproximadamente el 15% de las pacientes tenían algún antecedente para presentar restricción en el crecimiento intrauterino.

Los riesgos post-prueba para preeclampsia, restricción en el crecimiento intrauterino y parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación se expresan en proporciones. De las 500 pacientes evaluadas la mediana del riesgo expresada en proporción para presentar preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación fue de 1 en 7114, que corresponde a una media en porcentaje de 0.002% DE 0.01. En relación a parto prematuro la mediana en proporción en la población estudiada fue de 1 en 333 que corresponde a una media en porcentaje 0.008% DE 0.02 y por último en los resultados de riesgos para restricción en el crecimiento intrauterino se encontró una mediana en proporción de 1 en 345 que corresponde a una media en porcentaje de 0.006% DE 0.02.

Se obtuvieron los resultados perinatales de las pacientes estudiadas, la mediana de edad gestacional para resolución del embarazo fue de 38.1 semanas de gestación con una edad mínima de 18 semanas y una máxima de 41 semanas de gestación. Se presentaron 34 (6.8%) casos que cumplieron criterios para preeclampsia de los cuales solamente 6 (1.2%) se integró el diagnóstico antes de las 34 semanas de gestación. Se presentaron 20 casos de restricción en el crecimiento intrauterino (4%), de los cuales 12 (2.4%) cumplieron criterios para integrar el diagnóstico de presentación clínica temprana. Se presentaron 45 (9%) casos de parto prematuro de los cuales 28 (5.6%) tuvieron un nacimiento antes de la semana 34 de gestación.

En relación a los puntos de corte para preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación, se encontró un área bajo la curva de 0.73 (imagen A) y haciendo el análisis con los distintos puntos de corte el que consideramos que el ideal para nuestra población

es el de 1 en 333, con el que consigue una sensibilidad del 85% con una tasa de falsos positivos del 15%.

Analizando los datos para parto prematuro, se encontró un área bajo la curva de 0.61 (imagen B), lo cual demuestra un rendimiento muy bueno y revisando los puntos de corte, se encontró que el mejor punto de corte para clasificar a una paciente como de alto riesgo es 1 en 400, con lo que se consigue un rendimiento similar al de preeclampsia una sensibilidad del 85% con una tasa de falsos positivos del 15%.

Revisando los datos en relación a restricción en el crecimiento intrauterino, se encontró un área bajo la curva de 0.54 (imagen A) lo cual demuestra un rendimiento bueno y revisando los distintos puntos de corte, el que mostró mejor eficacia en la clasificación es el de 1 en 350, con el mismo rendimiento que los puntos de corte presentados previamente, una sensibilidad del 85% con una tasa de falsos positivos del 15%.

Los 3 puntos de corte son diferentes a los propuestos por el algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal ya que ellos proponen un punto de corte 1 en 100, sin embargo, como se ha mencionado previamente, son poblaciones de distintas distribuciones de grupos etarios, diferentes características étnicas y diferentes prevalencias de las 3 enfermedades.

DISCUSIÓN.

El ultrasonido de primer trimestre, realizado entre la semana 11.0 y 13.6 semanas tenía como principal finalidad cuando se comenzó a implementar identificar embarazos con alto riesgo de presentar aneuploidías (trisomía 21, trisomía 18 y trisomía 13). Actualmente a esta misma valoración se le han ido adicionando diferentes variables maternas, marcadores biofísicos, marcadores séricos lo que permite que pueda utilizarse rutinariamente como una herramienta de tamizaje para múltiples desenlaces perinatales como por ejemplo la detección de pacientes con alto riesgo de presentar alto riesgo para presentar preeclampsia, RCIU, parto pretérmino, macrosomía, diabetes gestacional, pérdida gestacional entre otros.

Los hallazgos del presente estudio, al igual que lo reportado en otras publicaciones (24, 25, 26) muestra que evaluar de manera conjunta los marcadores séricos del primer trimestre (HGC-B, PAPP-A y PLGF), el Doppler de arterias uterinas así como los antecedentes maternos y obstétricos, tienen una eficiencia superior comparado con evaluación individual de cada uno de estos.(27) La capacidad de predicción de riesgo utilizando de manera conjunta éstos marcadores varía significativamente según las diferentes publicaciones; esto puede deberse a los diversos tamaños de muestra de cada estudio y a las características maternas, especialmente la raza y la etnia que juegan un papel importante en los resultados obtenidos. (28)

El presente estudio realizó un riguroso estudio epidemiológico basado en los biomarcadores séricos del primer trimestre, el Doppler de arterias uterinas y los antecedentes maternos y obstétricos de la población mexicana de manera específica en el Instituto Nacional de Perinatología. Es uno de los pocos estudios que evalúan el programa de tamizaje para preeclampsia, RCIU y parto pretérmino en la población mexicana utilizando estas herramientas y el primero en proponer puntos de corte más precisos para esta población.

El algoritmo multivariable del primer trimestre desarrollado por la Fundación de Medicina Fetal permite identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino de inicio temprano y parto pretérmino, ha demostrado ser una herramienta eficiente y ha sido evaluado en

diferentes poblaciones, sin embargo uno de los puntos de mayor importancia cuando se está evaluado su rendimiento es que cada población tiene diferentes características étnicas y diferentes prevalencias de los desenlaces que se pretenden evaluar, por lo que los puntos de corte específicos para la clasificación de riesgo deberían de ser diferentes en las diferentes poblaciones. En nuestro estudio “los puntos de corte” encontrado para la clasificación de riesgo son diferentes ligeramente diferentes a los propuestos por la FMF, esto posiblemente se deba a las diferencias demográficas de nuestro país, en donde la diabetes pregestacional, el sobrepeso, la obesidad, la hipertensión arterial sistémica crónica, entre otras son más prevalentes, y por lo tanto los desenlaces que se intentan predecir tienen una prevalencia hasta 10 veces más alta comparado por ejemplo con la población europea, donde por dar un ejemplo tiene una prevalencia de preeclampsia de aproximadamente el 1% comparado con la prevalencia encontrada en nuestro Instituto de aproximadamente el 7%.

El proponer estos puntos de corte diferentes a los establecidos por la Fundación de Medicina Fetal tiene como objetivo principal clasificar e identificar de manera más específica a las pacientes mexicanas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, RCIU, y parto pretérmino y al establecer estos puntos de corte en nuestra población nos permite mejorar la calidad y seguridad de las intervenciones médicas preventivas, mejorando los desenlaces obstétricos y evitando el sobre tratamiento. Es importante mencionar nuestra población en México, es sumamente heterogénea genéticamente por lo que se propone que los puntos de corte que encontramos en nuestro estudio sean probados en otras regiones de nuestro país con la finalidad de hacer una validación de nuestros resultados.

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen su diseño prospectivo de cohorte realizado en la población mexicana en uno de los hospitales de tercer nivel de mayor importancia en nuestro país. Además, de que pudimos realizar un análisis de subgrupos, excluyendo todos los casos de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino como causa de nacimiento pre-término indicado. Otra Fortaleza en nuestro estudio es la inclusión de tres biomarcadores séricos prometedores para predecir no solo de preeclampsia, sino también el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino (fracción libre HCG, PAPP A, PLGF)

Además la detección de fetos con RCIU se aplicó únicamente a los casos claramente definidos como restricción del crecimiento intrauterino de acuerdo a la definición establecida por Figueras y Gratacós. (29)

La importancia de éste modelo de predicción de riesgo para parto pretérmino en la población mexicana, muestra una mayor sensibilidad para detectar nacimientos antes de 34 semanas de gestación probablemente secundarios a alguna alteración vascular placentaria, de los cuales hasta 14% se pueden prevenir según datos obtenidos la revisión sistemática y meta-análisis de 2017 de Elvira Og van Vliet con 100 mg de aspirina al día. (30)

Al igual que revisiones previas (31, 32) se mostró que la detección en el primer trimestre de restricción del crecimiento intrauterino, particularmente de inicio temprano y que representa la forma más severa de restricción, es factible y puede ser parcialmente prevenida a través de la administración de dosis bajas de aspirina (100 mg) cada 24 horas antes de la semana 16 de gestación. (33)

También es probable que la administración temprana de dosis bajas de aspirina reduce tales riesgos al mejorar la placentación, particularmente en pacientes con alto riesgo de presentar preeclampsia de inicio temprano comparada con la preeclampsia de inicio tardío. (34)

El contar con puntos de corte establecidos en nuestra población permite hacer una mejor categorización de la población en alto riesgo de desarrollar resultados adversos y por lo tanto establecer estrategias preventivas como por ejemplo ácido acetilsalicílico, progesterona, calcio, L-arginina, etc, es necesario recordar que todos los medicamentos tienen efectos secundarios o adversos, por lo tanto se debe considerar estos efectos cuando se le indica a un paciente y solo se deben administrar a las pacientes en que sea estrictamente necesario, también debemos recordar que los recursos en nuestro sistema de salud son limitados por lo tanto se debe hacer mas eficiente su uso y por lo tanto el clasificar a las pacientes correctamente permite hacer eficiente el uso de recursos económicos.

CONCLUSIÓN:

La evidencia científica de las estrategias para el tamizaje de preeclampsia, RCIU y parto pretérmino en el primer trimestre en nuestro país aún es limitada, los algoritmos de detección han demostrado su eficacia y han sido probados en otras poblaciones, sin embargo en nuestro país no es el caso.

El presente estudio debe ser considerado como un punto de partida y/o referencia para evaluar la eficacia del algoritmo de regresión multivariado del primer trimestre de gestación en la población mexicana desarrollado por la FMF y el primero en establecer puntos de corte específicos en la población mexicana para facilitar la identificación oportuna de pacientes con alto riesgo de parto pretérmino, RCIU y preeclampsia, y de esta manera ofrecer intervenciones desde el primer trimestre del embarazo que permitan mejorar los resultados adversos de los mismos. Se propone que los resultados propuestos sean validados en otras regiones de nuestro país para darle mayor fortaleza a nuestros hallazgos.

Se debe continuar trabajando en nuevos modelos integrales de cálculo de riesgo para preeclampsia, RCIU y parto pretérmino del primer trimestre que incluyan antecedentes obstétricos, marcadores séricos y doppler de arterias uterinas para poder mejorar y estandarizar la predicción de los mismos en nuestra población.

TABLAS.

| CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y OBSTÉTRICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (500 PACIENTES) | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| EDAD MATERNA | MEDIA DE EDAD 30.20 AÑOS | D.E. 6.85 |
| PESO | PESO PROMEDIO 70.20 KG. | D.E. 13.69 |
| TALLA | TALLA PROMEDIO 1.58 METROS. | D.E. 0.07 |
| IMC | PROMEDIO 27.88 | D.E. 5.10 |
| EDAD GESTACIONAL PROMEDIO | 12.6 SEMANAS | RANGO ENTRE 11.3-13.6 SEMANAS |
| TAS | PROMEDIO 99.06 MMHG | D.E. 8.60 |
| TAD | PROMEDIO 65.92 MMHG | D.E. 7.30 |
| TAM | PROMEDIO 76.96 MMHG | D.E. 6.97 |
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA CRÓNICA | 21 PACIENTES (4.2 %) | |
| DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL | 45 PACIENTES (9%) | |
| LUPUS ERITEMATOSOS SISTÉMICO | 14 PACIENTES (3%) | |
| SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS | 7 PACIENTES (1.5%) | |
| PREECLAMPSIA EN EMBARAZO PREVIO | 32 PACIENTES (6.5) | |
| ANTECEDENTE FAMILIAR MATERNO DE PREECLAMPSIA | 25 PACIENTES (5%) | |
| CURSANDO PRIMERA GESTACIÓN | 282 PACIENTES (56%) | |
| CONCEPCIÓN ESPONTANEA | 470 PACIENTES (94%) | |
| TÉCNICA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA | 30 PACIENTES (6%) | |

Abreviaturas: D.E: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, mmHG: milímetro de mercurio.

TABLA DE RESULTADOS.

| PUNTOS DE CORTE PARA CLASIFICAR A UNA PACIENTE COMO DE ALTO RIESGO EN LA POBLACIÓN MEXICANA. | | | |
|---|------------------|----------------------|----------------------|
| Preeclampsia antes de las 34 SDG | Riesgo: 1 en 333 | Sensibilidad del 85% | Falsos positivos 15% |
| RCIU antes de las 34 SDG | Riesgo: 1 en 350 | Sensibilidad del 85% | Falsos positivos 15% |
| Parto pretérmino (menor 34 SDG) | Riesgo: 1 en 400 | Sensibilidad del 85% | Falsos positivos 15% |

Abreviaturas: RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, SDG semanas de gestación.

| CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES QUE PRESENTARON PARTO PREMATURO EN NUESTRO ESTUDIO. (TOTAL DE 124 PACIENTES) | |
|---|----------------------|
| Parto prematuro Previo | 62 pacientes (12.5%) |
| Antecedentes de nacimiento pretérmino entre 24 y 30 semanas de gestación | 17 pacientes (3.4%) |
| Antecedentes de nacimiento pretérmino entre 30 y 34 semanas de gestación | 16 pacientes (3.2%) |
| Antecedentes de nacimiento entre 34 y 37 semanas de gestación | 29 (5.8%) |

| FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO DE ORIGEN PLACENTARIO EN NUESTRO ESTUDIO DE ACUERDO A LOS RESULTADOS OBTENIDOS. | |
|--|--------------------|
| Antecedente de Diabetes Mellitus Pregestacional | 45 pacientes (9%) |
| Antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico | 14 pacientes (3%) |
| Antecedente de Síndrome Antifosfolípidos | 7 pacientes (1.5%) |
| Antecedente de haber tenido un bebe previo con peso menor a percentil 10 para la edad gestacional | 45 pacientes (9%) |

IMAGEN A. Curva ROC preeclampsia antes de la semana 34

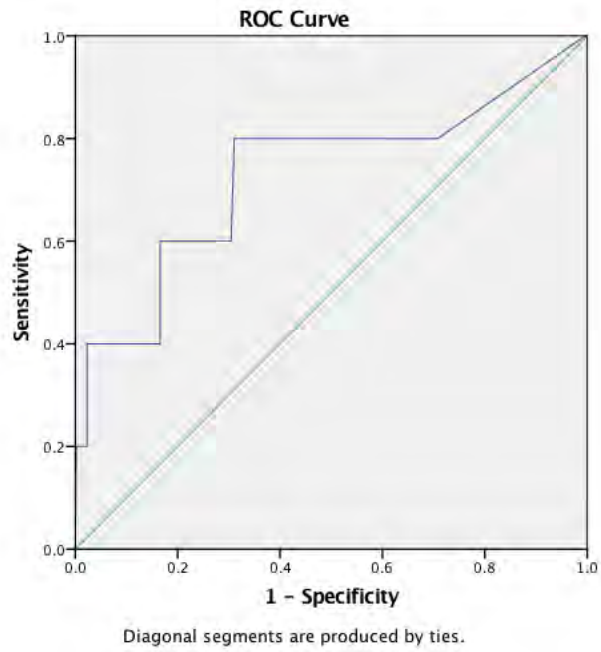


IMAGEN B. Curva ROC Parto Prematuro

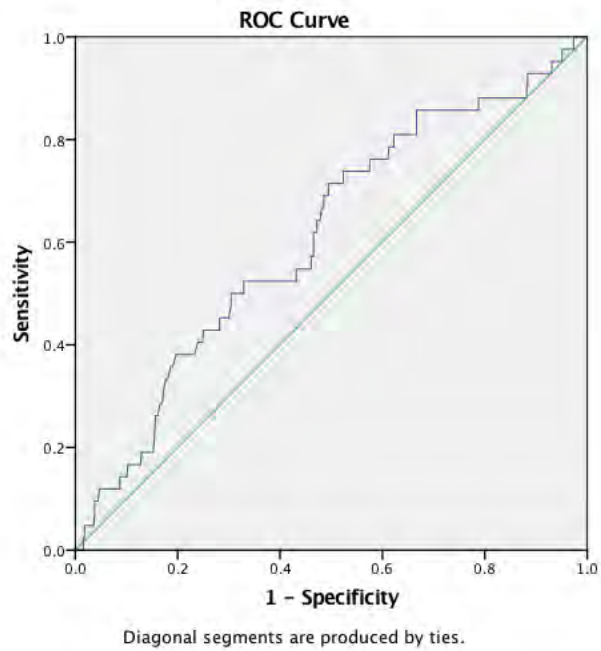
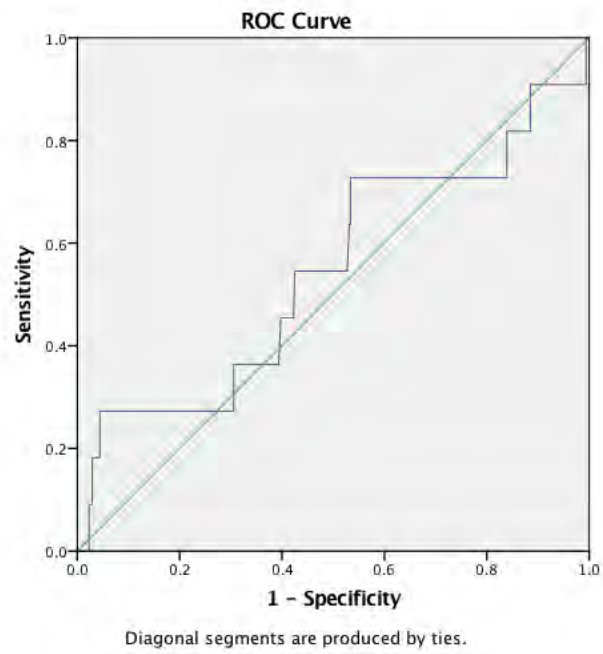


IMAGEN C. Curva ROC RCIU antes de la semana 34



BIBLIOGRAFÍA.

1. Reidy J, Russell R. CMACE 2006-2008. *Int J Obstet Anesth.* 2011 Jul;20(3):208-12
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010 Aug 21;376(9741):631-44.
3. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2015 Jun;122(7):904-14
4. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013 May;121(5):1122-33
6. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):99-105
7. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013 Jan 24;346:108
8. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012 Oct;120(4):964-73. Reaffirmed 2014.
9. van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-

- analysis. *Obstet Gynecol.* 2017 Feb;129(2):327-336
10. Laughon SK, Albert PS, Leisher K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Feb;210(2):131.e1-8.
 11. Departamento de estadística INper.
 12. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, Zhang H, Huang H, Varner MW, Andrews W, Saade G, Sadovsky Y, Reddy UM, Ilekis J; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Genomics and Proteomics Network for Preterm Birth Research. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;212(4):487.e1-487.e11
 13. Calculadora fetal en línea, de la Fundación de Medicina Fetal.
 14. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017Feb;216(2):110-120
 15. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 31;(7):CD004947
 16. Conserva V, Signaroldi M, Mastroianni C, Stampalija T, Ghisoni L, Ferrazzi E. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2010 Oct;30(10):1007-9
 17. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo A (2009) The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in

predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol* 201(4):412.e1–412.e6

18. Marina S Gomes¹, Mariana Carlos-Alves¹, Vera Trocado, Prediction of adverse pregnancy outcomes by extreme values of first trimester screening markers, *Obstetric Medicine* 2017; *Obstet Med.* 2017 Sep;10(3):132-137
19. Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable metaanalysis. *CMAJ* 2008; 178: 701–711.
20. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):500-7.
21. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005 Mar 12;330(7491):565.
22. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta.* 2012 Feb;33 Suppl:S42-7.
23. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Aug;173(2):590-6.
24. Cetin I, Huppertz B, Burton G, Cuckle H, Gonen R, Lapaire O, Mandia L, Nicolaides K, Redman C, Soothill P, Spencer K, Thilaganathan B, Williams D, Meiri H. Pregenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? *Placenta.* 2011 Feb;32 Suppl:S4-16.

25. Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, Åkerström B, Hansson SR. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012 Feb;33 Suppl:S42-7.
26. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 2011 Jan;31(1):3-6.
27. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martínez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):538-44.
28. Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Dec;53(6):532-9.
29. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98.
30. Elvira O, G. van Vliet, et al col. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth A Systematic Review and Meta-analysis, *Obstet Gynecol* 2017;129:327–36 es el mismo que ya tengo en el marco teórico.
31. Crovetto F, Crispi F, Scuzzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jan;43(1):34-40.
32. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Figueras F, Gratacos E. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):349-356.

33. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureay M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Gigu`ere Y. Prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:402–414.

34. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.