



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA – DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

TESIS DE POSGRADO
ALGORITMO DEL TAMIZ 11-14 ¿ES EFICAZ PARA PREDECIR RESTRICCIÓN
DEL CRECIMIENTO FETAL EN UN HOSPITAL PRIVADO EN MÉXICO?

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

QUE PRESENTA:
DRA. CARLA PADILLA AMIGO

ASESOR DE TESIS:
DRA. JANA LÓPEX FELIX

HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO 2021



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.

ÍNDICE

- Antecedentes	3
○ Objetivo	5
- Material y método	5
○ Variables	6
- Resultados	7
- Discusión	10
- Conclusiones	13
- Referencias	13

Algoritmo del tamiz 11-14 ¿Es eficaz para predecir restricción del crecimiento fetal en un hospital privado en México?

ANTECEDENTES

La restricción del crecimiento intrauterino se refiere a la incapacidad del feto de poder alcanzar su potencial genético de crecimiento y es un gran determinante para mortalidad y morbilidad perinatal siendo la segunda causa más común de óbito, también afectando la morbi-mortalidad durante la edad pediátrica. Nos referimos como pequeño para la edad gestacional a un peso al nacimiento menor al percentil 10, este se acompaña por eventos adversos en la vida neonatal, así como enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la vida adulta. El diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino se utiliza para poder predecir cuáles recién nacidos tendrán riesgo de ser pequeños para la edad gestacional. Se estima el peso fetal utilizando la formula de Hadlock en donde se toman en cuenta el diámetro biparietal, la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal y la longitud femoral. Es por esto que el tamizaje, la profilaxis, el diagnóstico temprano y el adecuado seguimiento de los fetos con esta patología es fundamental.^{1, 2, 3}

A nivel global afecta aproximadamente a un 10% de todos los embarazos, sin embargo, esta cifra depende de la definición utilizada.^{1, 2}

Definiciones utilizadas por distintas instituciones	
Institución	Definición
Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia	- Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional ⁴
Colegio Real de Ginecología y Obstetricia	- Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional - Circunferencia abdominal por debajo del percentil 10 ³
Guías Mexicanas (CENETEC)	- Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional - Circunferencia abdominal por debajo del percentil 10 - 2 desviaciones estándar abajo respecto a su tendencia de crecimiento previa ⁵
Clinic Barcelona	-Peso fetal estimado por debajo del percentil 3 para la edad gestacional con estudio Doppler dentro de la normalidad -Peso fetal estimado por debajo del percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas -Feto pequeño para edad gestacional a aquel con peso fetal estimado inferior al percentil 10 y mayor al percentil 3 con estudio Doppler dentro de la normalidad ⁶

Al igual que hay una falta en la uniformidad de las definiciones de restricción del crecimiento fetal también existe este problema en cuanto a que tablas de crecimiento utilizar para establecer el percentil del peso al nacimiento ya que existen muchas tablas y calculadoras de distintas partes del mundo. ^{7, 8, 9, 10}

La restricción del crecimiento intrauterino va a ser responsable de un incremento en el riesgo de óbito así como un aumento en morbi-mortalidad neonatal. La muerte de un feto con restricción del crecimiento es la segunda causa más común de óbito. El riesgo de muerte fetal en fetos restringidos es de 1.5% que es el doble de la tasa estándar y se incrementa a 2.5% cuando el peso fetal estimado se encuentra por debajo del percentil 5. Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional tienen mayor predisposición de complicaciones tales como la hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipotermia, hemorragia intravascular, enterocolitis necrotizante, convulsiones, sepsis, síndrome de distrés respiratorio y muerte neonatal. Es la causa principal de discapacidad neurocognitiva en la infancia y también va a

aumentar la predisposición en la vida adulta de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas, donde se encuentra un mayor riesgo de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria e infartos al miocardio.^{1, 2, 3, 4, 11}

La *Fetal Medicine Foundation* publicó en el 2010 un modelo de predicción donde al combinar factores maternos y factores bioquímicos entre las semanas 11 y 14 del embarazo en su población alcanzaban una tasa de detección del 73% para los fetos pequeños para edad gestacional nacidos antes de las 37 semanas y al 46% de los pequeños para edad gestacional nacidos a término con una tasa de falsos positivos del 5-10%.¹² En el 2012 igualmente la *Fetal Medicine Foundation* publica un algoritmo con un riesgo de corte de 1:150 para restricción del crecimiento fetal con una tasa de detección del 55.5% para los recién nacidos pretérmino y del 44.3% para los nacidos a término, con una tasa de falsos positivos del 10.9%.¹³

Este algoritmo (ubicado en la calculadora para tamiz 11-14) es diariamente utilizado en México sin embargo no se ha validado su eficacia para la predicción en nuestro país por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation* para determinar el riesgo de desarrollar restricción del crecimiento fetal en el Hospital Ángeles Lomas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, transversal y analítico en donde se incluyeron a todas las pacientes con embarazo único que acudieron a la Clínica de Medicina Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas en Huixquilucan, Estado de México, durante el año 2019 para evaluación ultrasonográfica de las 11-14 semanas combinado con “Duo Test”.

Se excluyeron las pacientes con embarazos múltiples y pacientes que se realizaron otros estudios durante el embarazo pero no tenían ultrasonido combinado entre la semana 11 y 14 de la gestación.

En dicho estudio se realizó un cálculo de riesgo para presentar restricción del crecimiento fetal durante el embarazo, se realizó utilizando la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation*. Las medidas ultrasonográficas fueron realizadas por 5 médicos especialistas en Medicina Materno Fetal certificados por el Consejo Mexicano de Medicina Materno Fetal y con licencia para el cálculo de riesgo por la *Fetal Medicine Foundation*. La medición de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo y fracción libre β de hormona gonadotropina coriónica humana (Duo Test) se llevó a cabo por laboratorio con certificación.

Los cálculos de riesgo obtenidos así como distintas variables, se registraron en una base de datos en Excel en la Clínica de Medicina Materno Fetal Ángeles Lomas, la cual se consultó y complementó durante el periodo de recolección de datos. También se recabó información de la base de datos del hospital propiamente y de consultorios de los obstetras tratantes, esto último sobre todo para obtener los resultados perinatales.

Las variables recabadas fueron las siguientes: edad de la paciente, número de gestas, antecedente de restricción del crecimiento fetal en gestación previa, peso al inicio del embarazo, comorbilidades, hábito tabáquico, tensión arterial tomada el día del ultrasonido en ambos brazos, ingesta o no de aspirina diariamente durante el embarazo comenzando antes de la semana 16, edad gestacional, índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas, fracción libre β de hormona gonadotropina coriónica humana y proteína plasmática tipo A asociada al embarazo en MoMs (Brahams Kryptor) y cálculo de riesgo para restricción del crecimiento fetal.

En cuanto a los resultados perinatales se registraron los siguientes datos: edad gestacional al momento del nacimiento, sexo del recién nacido, peso al nacer y el percentil del peso al nacimiento determinado por dos calculadoras distintas para poder comparar los resultados, se utilizó la calculadora del Hospital Clinic de Barcelona que utiliza las tablas de *Hadlock* y la calculadora que utiliza las tablas de *Fenton*.^{8, 9, 14, 15}

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS de IBM, versión 21. Todas las variables categóricas se expresan en frecuencia y porcentajes. Se utilizó Chi cuadrada para diferenciar proporciones entre grupos. Se obtuvieron resultados para recién nacidos con peso por debajo al percentil 3 y del percentil 10.

RESULTADOS

Acudieron un total de 441 pacientes durante el año 2019 a la Clínica de Medicina Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas a realizarse un estudio combinado del primer trimestre. Se pudieron obtener resultados al nacimiento de 356 de las pacientes, eliminando 85 pacientes por falta de datos. De las 356 se eliminaron 4 por aborto u óbito, teniendo una muestra total de 352 pacientes.

Tabla 1. Características demográficas de la población

Características	Valores
Edad - media (DE)	30 (5)
Peso – media (DE)	61 (10.4)
Tabaquismo	
• No – num (%)	334 (94.9%)
• Si – num (%)	18 (5.1%)
Comorbilidades	
• No – num (%)	284 (80.6%)
• Hipotiroidismo – num (%)	36 (10.2%)
• Otra patología – num (%)	32 (9.0%)
Gestas	
• 1 – num (%)	120 (34.1%)
• 2 – num (%)	106 (30.1%)
• 3 – num (%)	69 (19.6%)
• ≥4 – num (%)	57 (16.1%)
Antecedente de RCF	
• No – num (%)	323 (91.8%)
• Si – num (%)	29 (8.2%)

Tabla 2. Determinaciones para el cálculo de riesgo

Determinaciones	Valores
Fracción libre β de hormona gonadotropina coriónica humana <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Mínima • Máxima 	0.983 (0.61) MoMs 0.14 MoMs 5.08 MoMs
Proteína plasmática tipo A asociada al embarazo <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Mínima • Máxima 	1.051 (0.58) MoMs 0.20 MoMs 3.69 MoMs
Índice de pulsatilidad medio de arteria uterina <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Mínima • Máxima 	1.53 (0.52) MoMs 0.54 MoMs 3.25 MoMs

Tabla 3. Comparación de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo

Proteína plasmática tipo A asociada al embarazo	Recién nacidos peso $p > 10$ (266)	Recién nacidos peso $p < 10$ (86)	p^*
Media	1.0582 MoMs	1.0317 MoMs	0.75
Mediana	0.92 MoMs	0.86 MoMs	
Moda	0.72 MoMs	0.68 MoMs	

*Cálculo con chi-cuadrada

Tabla 4. Riesgo de restricción de crecimiento fetal determinado por la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation*

Riesgo	Número
Riesgo alto (Mayor a 1 en 150)	42 (11.9%)
Riesgo bajo (Menor a 1 en 150)	310 (88.1%)

Tabla 5. Características al nacimiento

Características	Valores
Semanas de gestación al momento del nacimiento <ul style="list-style-type: none"> • < 37 semanas – num (%) • > 37 semanas – num (%) 	26 (7.4%) 326 (92.6%)
Sexo del recién nacido <ul style="list-style-type: none"> • Femenino – num (%) • Masculino – num (%) 	170 (48.3%) 182 (51.7%)
Percentil del peso al nacimiento <ul style="list-style-type: none"> • Percentil < 10 – num (%) • Percentil > 10 – num (%) 	86 (24.4%) 248 (75.5%)

Tabla 6. Relación entre riesgo prenatal de restricción del crecimiento fetal y resultado al nacimiento con peso en percentil

Peso al nacimiento	Riesgo bajo	Riesgo alto	p*
Clinic P<10 (86)	70 (22.6%)	16 (38.1%)	0.02
Clinic P>10 (266)	240 (77.4%)	26 (61.9%)	
Clinic P<3 (27)	19 (6.1%)	8 (19%)	0.003
Clinic P> 3 (325)	291 (93.8%)	34 (80.9%)	
Fenton P<10 (110)	92 (29.7%)	18 (42.9%)	0.08
Fenton P>10 (242)	218 (70.%)	24 (57.1%)	
Fenton P<3 (25)	17 (5.5%)	8 (19%)	0.001
Fenton P>3 (327)	293 (94.5%)	34 (81%)	

*cálculo con chi cuadrada

Tabla 7. Datos estadísticos

Percentil	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Clinic P<10	18%	90%	38%	77%
Clinic P<3	29.6%	89.5%	19%	93%
Fenton P<10	16%	90%	42%	70%
Fenton P<3	32%	88%	19%	94%

DISCUSIÓN

El desempeño del tamizaje combinado de las 11-14 semanas para la detección de aneuploidías es indiscutible sin embargo, para la predicción de otros riesgos fetales aun hay controversia. En la actualidad se tienen distintas estrategias de tamizaje para restricción del crecimiento fetal que incluyen o no diversos marcadores bioquímicos. Los niveles bajos de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo se han asociado con restricción del crecimiento fetal.^{16, 17, 18, 19, 20, 21} En nuestro estudio comparamos las determinaciones de proteína plasmática tipo A asociada al embarazo en pacientes que tuvieron un recién nacido con un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 y las que tuvieron un recién nacido con un peso por arriba del percentil 10 (**Tabla 3**) encontrando una media en el primer grupo de 1.03 MoM y en el segundo grupo de 1.05 MoM, en donde aunque la media es menor en el grupo afectado tenemos una p 0.75 que no demuestra significancia estadística.

En nuestro estudio al realizar el cálculo de riesgo con la calculadora encontramos que 42 de las pacientes tuvieron un riesgo alto de restricción del crecimiento fetal que equivale a un 11.9% de nuestra población y 310 pacientes tuvieron un riesgo bajo representando el 88.1% (**Tabla 4**).

Se ha visto que los fetos aumentan exponencialmente su crecimiento de la semana

22 a la 40 de gestación, en el 2006 la Organización Mundial de la Salud publicó un estudio de donde se realizaron las tablas de crecimiento neonatal con la evaluación del crecimiento de niños en 6 diferentes países para que tuviera diversidad (Brasil, Ghana, India, Noruega, Oman y Estados Unidos).²² En el 2013 se publicó un metanálisis donde se incluyeron tablas de crecimiento fetal y neonatal de 6 países desarrollados (Alemania, Italia, Estados Unidos, Australia, Escocia y Canadá) incluyendo casi medio millón de neonatos, sin embargo concluyen que no se puede determinar una tabla de crecimiento universal.⁸ En el 2018 el grupo del Dr. Nicolaidis publicó un estudio donde se concluye que cada país debe tener sus propias tablas de crecimiento donde deben incluir tanto peso al nacimiento como peso fetal, ya que las tablas actuales no se pueden usar uniformemente y recomiendan utilizar una calculadora de peso fetal para establecer el percentil del peso al nacimiento para evitar subdiagnosticar a los recién nacidos pretérmino.⁷

En la **Tabla 6** se encuentra la relación entre el riesgo prenatal calculado para restricción del crecimiento y los resultados al nacimiento, observando significancia estadística en 3 de los cuatro grupos evaluados. En los 4 grupos encontramos mayor porcentaje de recién nacidos con peso al nacimiento catalogado como pequeño para la edad gestacional dependiendo del percentil evaluado en pacientes que habían tenido un riesgo alto en el primer trimestre comparado a las que habían tenido un riesgo bajo. Con resultados utilizando las dos formas de percentilar el peso al nacimiento similares.

En la **tabla 7** se encuentran los cálculos estadísticos, con una mejor tasa de detección de la prueba cuando se utiliza el percentil menor al 3 que cuando se utiliza el percentil 10. Del 29.6% al usar la calculadora del *Clinic* y del 32% al utilizar la tablas de *Fenton*. Una sensibilidad menor cuando se compara a los resultados obtenidos por el algoritmo de la *Fetal Medicine Foundation* (55.5% pretérmino y 44.3% a término).

Las diferencias de nuestro estudio con el publicado por la *Fetal Medicine Foundation* en el 2012 cuando se realizó el algoritmo del cálculo es que ellos tomaron como pequeño para la edad gestacional a los recién nacidos con peso por debajo del

percentil 5 y nosotros del 3 y del 10 y que hicieron la diferencia entre nacimientos pretérmino y a término, además que en nuestro cálculo de riesgo no se tomó en cuenta la determinación del factor de crecimiento placentario.¹³

Este año 2021 la *Fetal Medicine Foundation* publicó un ajuste a su algoritmo donde ahora lo evalúan con sus nuevas tablas para percentilar el peso al nacimiento publicadas en el 2018 realizadas específicamente para su población y que se toma en consideración un grupo con un percentil menor al 10 y otro menor al 3, con una tasa de detección considerando recién nacidos por debajo del percentil 10 y pretérmino del 48.6% y 34.3% a término y por debajo del percentil 3, 53.2% pretérmino y 39.9% a término. Comparado a los resultados obtenidos originalmente en su algoritmo en el 2012 la sensibilidad de la prueba disminuyó, con resultados a término en el percentil menor al 3 similares a los que nosotros obtuvimos.^{7, 23}

En el 2014 se realizó un estudio similar al nuestro en Barcelona utilizando el mismo modelo de cálculo de riesgo sin embargo la principal diferencia es que ellos dividieron a las pacientes dependiendo de si tuvieron restricción del crecimiento fetal temprano o tardío y si se acompañaban o no de preeclampsia en una cohorte de 4,970 pacientes con una prevalencia para restricción temprana de 0.6% y tardía de 7.9%. La detección para restricción temprana acompañada por preeclampsia fue del 75% y en ausencia de preeclampsia fue del 30% para restricción temprana y de 22.3% para restricción tardía.²⁴

En Australia en el 2019 se realizó un estudio para evaluar la calculadora de la *Fetal Medicine Foundation* en su población con un total del 3,008 pacientes detectando al 15% de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional nacidos antes de las 37 semanas y al 23.4% nacidos posterior a las 37 semanas con una tasa de falsos positivos del 10%, donde concluyen que su tasa de detección es mucho menor en su población que la publicada por la *Fetal Medicine Foundation* en Inglaterra pero que sí mejora la detección cuando se utilizan los distintos parámetros en conjunto que cuando se hace de manera individual.²⁵

En Brasil en el 2019 en un estudio evaluando a 1480 pacientes tuvieron una tasa de detección utilizando la calculadora en nacimientos pretérmino del 47% y a término del 66.6%.²⁶

CONCLUSIONES

Los cálculos de riesgo realizados en nuestro hospital con el programa de la *Fetal Medicine Foundation* tienen relevancia ya que se pudo detectar a una buena proporción de pacientes con alto riesgo que tuvieron un recién nacido pequeño para la edad gestacional dándole la importancia que tiene realizar un tamizaje combinado en el primer trimestre para poder identificar a las pacientes con riesgo alto y ofrecerles un seguimiento más estrecho.

Aunque la sensibilidad de nuestro cálculo fue menor al publicado por la *Fetal Medicine Foundation* los resultados fueron similares.

Se deben realizar más estudios con una muestra poblacional más grande y se deben realizar tablas de crecimiento fetal y neonatal propias de nuestra población.

REFERENCIAS

- 1.- Colella M, et al. Neonatal and Long Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Current Pediatric Reviews*. 2018;14 (4): 212-218. Doi: 10.2174/1573396314666180712114531
- 2.- Smith G.C.S. Universal screening for fetal growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;49: 16-28. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.008
- 3.- Blue NR, et al. A Comparison of Methods for the Diagnosis of Fetal Growth Restriction Between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and

the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 0 (0): 1-7. Doi: 10.1097/AOG.0000000000002564

4.- Practice Bulletin. Fetal Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology*. 2019; 133 (2): 97-109. Doi: 10.1097/AOG.0000000000003070

5.- Andrade, FJ, et al. Diagnóstico y tratamiento de la restricción del crecimiento intrauterino. *Guía de Práctica Clínica México Secretaría de Salud*. 2011. 1-64.

6.- Figueras, f, et al. Protocolo Defectos del crecimiento fetal. *Clinic Barcelona Hospital Universitari*. 2019. 1-9.

7.- Nicolaides KH, et al. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52 (1): 44-51. Doi: 10.1002/uog.19073

8.- Fenton, TR, et al. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013; 13(59). Doi: 10.1186/1471-2431-13-59

9.- Fenton, TR, et al. Validating the weight gain of preterm infants between the referente growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatrics*. 2013; 13(92). Doi: 10.1186/1471-2431-13-92

10.- Dietitians of Canada; Canadian Paediatric Society; College of Family Physicians of Canada; Community Health Nurses of Canada, Secker D. Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: using the new WHO growth charts. *Can J Diet Pract Res*. 2010; 71(1):1-3. doi: 10.3148/71.1.2010.54

11.- Policiano C, et al. National-survey for evaluation of the screening method of late fetal growth restriction in low risk pregnancy: A prospective study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 204: 187-191. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.009

- 12.- Karagiannis, G, et al. Prediction of Small-for-Gestation Neonates from Biophysical and Biochemical Markers at 11-13 Weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2011; 29: 148-154. Doi: 10.1159/000321694
- 13.- Poon, LCY, et al. Combined Screening for Preeclampsia and Small for Gestational Age at 11-13 Weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2013; 33: 16-27. Doi: 10.1159/000341712
- 14.- Hadlock FP. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151 (3): 333.
- 15.- Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*, 1984; 150 (2): 535.
- 16.- Nawathe A, et al. Prophylaxis and Treatment of Fetal Growth Restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018: 1-26. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.007
- 17.- Kumar M, et al. Adverse Fetal outcome: Is first trimester ultrasound and Doppler better predictor than biomarkers?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016. Doi: 10.1080/14767058.2016.1214709
- 18.- Hoseini MS, et al. The evaluating of pregnancy-associated plasma proteina-A with likelihood of small for gestacional age. *Obstet Gynecol Sci*. 2020; 63 (3): 225-230. Doi: 10.5468/ogs.2020.63.3.225
- 19.- Agarwal, R, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A Levels in Late First Trimester Pregnancies with Small-for-Gestational Age Neonates: A Prospective Case–Control Study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2017; 67(4):247–252. Doi: 10.1007/s13224-016-0954-3
- 20.- Gaccioli, F, et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.002

- 21.- Biyuan, H, et al. First-trimester screening for fetal growth restriction using Doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020. 1-5. Doi: 10.1080/14767058.2019.1701646
- 22.- Borghi, E, et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Statistics in Medicine*. 2006; 25: 247-265. Doi: 10.1002/sim.2227
- 23.- Papastefanou, I, et al. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021; 57: 52. 61. Doi: 10.1002/uog.23523
- 24.- Khong, SL, et al. First-Trimester Uterine Artery Doppler Analysis in the Prediction of Later Pregnancy Complications. *Disease Markers*. 2015. 1-10. Doi: 10.1155/2015/679730
- 25.- Graham, K, et al. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates. *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists*. 2019: 1-7. Doi: 10.1111/ajo.12951
- 26.- Rezende, L, et al. Evaluation of fetal medicine foundation algorithm in predicting small for gestacional age neonatos. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019. Doi: 10.1080/14767058.2019.1622664