



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**RENDIMIENTO PREDICTIVO DEL TAMIZAJE COMBINADO MÁS PIGF PARA
RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL**

T E S I S

para obtener el Título de especialista en:
MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DRA. AMÉRICA LIBERTAD PÉREZ GARCÍA

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Asesor de Tesis



DRA. MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ SIBAJA
DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
Asesores Metodológicos de Tesis

CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

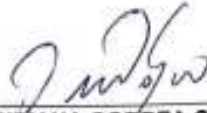
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**TÍTULO DE TESIS: RENDIMIENTO PREDICTIVO DEL TAMIZAJE COMBINADO MÁS
PIGF PARA RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal Instituto
Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARÍA JOSÉ RODRIGUEZ SIBAJA
Asesor (a) metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
Asesor (a) metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes	6
Material y métodos	7
Resultados	9
Discusión.....	16
Conclusión:.....	18
Bibliografía	19

Resumen

Objetivo: Evaluar el rendimiento predictivo del tamizaje combinado para restricción de crecimiento fetal versus el tamizaje combinado más PIGF.

Material y método: Estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal y analítico realizado en el Instituto Nacional de Perinatología de Marzo del 2016 a Noviembre del 2022. Se incluyeron embarazos únicos con cribado combinado de aneuploidías y determinación de PIGF, seguimiento y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología, no se incluyeron embarazos múltiples, diagnóstico de cromosomopatía o malformación congénita. Se buscó en la base de datos de la calculadora de Fetal Medicine Foundation del servicio de materno fetal y se identificó a las pacientes con 3 marcadores bioquímicos (PAPPA, fracción libre de HGC y PIGF) posteriormente se capturó el cálculo de riesgo con los 3 marcadores, después se recalculó el riesgo solo con PAPPA y fracción B libre de HGC, se hizo dos grupos: 1 tamizaje combinado y 2 tamizaje combinado + PIGF, cada uno de estos se subdividió en bajo y alto riesgo utilizando el punto de corte $> 1:100$. Se realizó estadística descriptiva para las variables de estudio, se calculó frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Se evaluó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de ambas pruebas, se calculó razones de momios para el desenlace principal y se realizó curvas ROC.

Resultados: El valor predictivo positivo (VPP) del tamizaje combinado fue de 15.79%, valor predictivo negativo (VPN) de 90.67 %, sensibilidad 21.95 % y especificidad 86.63 %, el área bajo la curva ROC de 0.577, en cuanto al tamizaje combinado más PIGF el VPP fue de 18.52%, VPN 91.04 %, sensibilidad 24.39 % y especificidad 87.74%, el área bajo la curva ROC 0.578.

Conclusión: El rendimiento predictivo del tamizaje combinado + PIGF versus el tamizaje combinado muestra una diferencia menor del 10%, ambas pruebas presentan un valor predictivo positivo y capacidad discriminatoria baja, a través de las curvas ROC identificamos puntos de corte con un rendimiento mayor los cuales podrían mejorar la predicción de RCF.

Abstract

Objective: To evaluate the predictive performance of combined screening for fetal growth restriction versus combined screening plus PIGF.

Methods: Cohort, retrospective, longitudinal and analytical study at the National Institute of Perinatology from March 2016 to November 2022. Single pregnancies with combined screening for aneuploidies and determination of PIGF, follow-up and resolution of pregnancy at the National Institute of Perinatology were included, multiple pregnancies, diagnosis of chromosomopathy or congenital malformation were not included. The database of the Fetal Medicine Foundation calculator of the maternal-fetal service was searched and patients were identified with 3 biochemical markers (PAPPA, free B -human chorionic gonadotropin and PIGF) subsequently the risk calculation was captured with the 3 markers, then the risk was recalculated only with PAPPA and free B -human chorionic gonadotropin, two groups were made: 1 combined screening and 2 combined screening + PIGF, each of these was subdivided into low and high risk using the cutoff point $> 1:100$. Descriptive statistics were performed for the study variables, frequencies, percentages, measures of central tendency and dispersion were calculated. Sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios of both tests were evaluated, odds ratios were calculated for the main outcome and ROC curves were performed.

Results: The positive predictive value (PPV) of the combined screening was 15.79%, negative predictive value (NPV) 90.67 %, sensitivity 21.95 % and specificity 86.63 %, the area under the ROC curve 0.577, as for the combined screening plus PIGF the PPV was 18.52%, NPV 91.04 %, sensitivity 24.39 % and specificity 87.74%, the area under the ROC curve 0.578.

Conclusion: The predictive performance of combined screening + PIGF versus combined screening shows a difference of less than 10%, both tests have a positive predictive value and low discriminatory capacity, through the ROC curves we identified cut-off points with a higher performance which could improve the prediction of FGR.

Antecedentes

La restricción del crecimiento fetal (RCF) se define como la incapacidad de un feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento, más frecuentemente ocasionada por una alteración placentaria, misma que condiciona alteraciones en el transporte y suministro materno de nutrientes desencadenando mecanismos compensatorios a nivel endócrino, metabólico y cardiovascular que inicia en el árbol vellosos anormal y continua con alteraciones cardiovasculares que pueden ser evidenciadas mediante evaluación doppler ⁽⁷⁾. Existe una inconsistencia en la literatura respecto a la definición de restricción de crecimiento fetal y de igual forma hay una falta de uniformidad para establecer el percentil de peso para diagnosticar a estos fetos; la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISOUg) establece un peso fetal estimado o circunferencia abdominal por debajo de percentil 10 ⁽⁵⁾ así mismo el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) determinan un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para edad gestacional ⁽⁶⁾.

Es una complicación fetal que representa la segunda causa de morbilidad y mortalidad perinatal a nivel mundial, correspondiendo aproximadamente al 50% de las causas de muerte fetal in útero ⁽⁴⁾ aparte de su repercusión a corto plazo esta patología trasciende hasta la vida adulta, predisponiendo a enfermedades cardiovasculares y ocasionando en estos fetos 18 veces mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico en la adultez, los niños nacidos con RCF tienen más probabilidad de desarrollar resistencia a la insulina y obesidad a edades tempranas ⁽³⁾. La restricción del crecimiento fetal afecta aproximadamente 6-7% de todos los embarazos ⁽¹⁾ esta prevalencia varía dependiendo de la población estudiada, en países de América latina se ha reportado una prevalencia cercana al 10% ⁽²⁾. En México Zepeda- Montreal et al reportó una prevalencia de restricción de crecimiento fetal del 8%.

Debido a esta gran repercusión de la RCF, en los últimos años se ha prestado especial atención en detectar predictores precoces de la patología con la finalidad de reducir la elevada morbimortalidad asociada a esta complicación. El potencial valor de un cribado temprano y eficaz para identificar pacientes de alto riesgo durante el primer trimestre crea la posibilidad de aplicar medidas profilácticas como la implementación de ácido acetil salicílico (AAS) para reducir y/o retrasar las manifestaciones a edades gestacionales posteriores, disminuir así las consecuencias perinatales y poder lograr una de las metas mundiales de nutrición 2025 de la Organización Mundial de la Salud: reducir un 30% los casos de bajo peso al nacer para el año 2025 ⁽⁸⁾.

En el 2011 la Fetal Medicine Foundation (FMF) publicó un modelo predictivo para estimar el riesgo de restricción de crecimiento al combinar factores demográficos maternos, bioquímicos (PAPPA-fracción B libre HGC, PIGF, ADAM12, PP13),

medición del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y presión arterial media (PAM) entre las semanas 11- 13 con una tasa de detección de 47% y tasa de falsos positivos del 10%⁽⁹⁾

Crovetto et al en el 2014 evaluaron la eficacia del cribado del primer trimestre, incluyendo todos los parámetros descritos por la FMF sin embargo solo utilizaron PAPPa y fracción B libre de HGC como marcadores bioquímicos, ellos encontraron una tasa de detección de recién nacidos con bajo peso al nacimiento temprano (< 34 semanas) del 60% con tasa de falsos positivos del 10%, LR+ 6%, LR – 2% y tardíos (> 34 semanas) de 23% con tasas de falsos positivos de 10%, LR+ 2.3, LR – 1.2⁽¹¹⁾.

Aun cuando en investigaciones internacionales previas ya se ha reportado el rendimiento predictivo del tamizaje del primer trimestre para restricción de crecimiento fetal, existe diferencia entre los parámetros bioquímicos utilizados, en aquellos que han utilizado el tamizaje combinado (PAPPa y fracción B libre de HGC) se han reportado tasas de detección de hasta el 49.4% y en aquellos que han utilizado el tamizaje combinado más PIGF u otros marcadores se han reportado tasas que ascienden a 52.2% con tasa de falsos positivos 10%, evidenciando un mayor rendimiento este último sobre el tamizaje combinado.

En México existe poca evidencia sobre el rendimiento de dicho tamizaje, un estudio de cohorte retrospectivo⁽¹²⁾ reportó un valor predictivo positivo de 42%, valor predictivo negativo 70%, sensibilidad 16% y especificidad de 90% incluyendo PAPPa y fracción B libre de HCG pero no PIGF.

En el Instituto Nacional de Perinatología se lleva a cabo un considerable número de tamizajes, siendo uno de estos el enfocado a la detección del riesgo de alteraciones del crecimiento fetal en el primer trimestre utilizando tres marcadores bioquímicos: PAPPa, fracción B libre de la HGC y PIGF, el cual fue implementado desde el 2016.

Al no contar con evidencia Nacional ni Institucional que compruebe un mayor rendimiento predictivo del tamizaje combinado más PIGF ante el tamizaje combinado para restricción de crecimiento fetal, surge la pregunta de investigación: ¿El valor predictivo del tamizaje combinado más PIGF es 10% mayor al valor predictivo del tamizaje combinado para restricción de crecimiento fetal? siendo el objetivo de este estudio: evaluar el rendimiento predictivo del tamizaje combinado para restricción de crecimiento fetal versus el tamizaje combinado más PIGF.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal y analítico en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en el cual se comparó el valor predictivo del tamizaje combinado para restricción de crecimiento fetal versus

el tamizaje combinado más PIGF en pacientes que acudieron al tamizaje de primer trimestre para cromosomopatías al servicio de Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido de Marzo del 2016 a noviembre del 2022

Los criterios de inclusión fueron: embarazos únicos con cribado combinado de aneuploidías y determinación de PIGF realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, seguimiento y resolución del embarazo llevado a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología. Los criterios de no inclusión fueron: embarazo múltiple, cromosomopatía o malformación congénita mayor. Debido a que se trató de una cohorte retrolectiva y que los datos se recabaron directamente del expediente clínico electrónico y de la base de datos de la calculadora para cálculo de riesgo de primer trimestre de la Fetal Medicine Foundation, se considera una investigación sin riesgo de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki y en el Reglamento de la ley General de salud en materia de investigación para la salud por lo cual no fue necesaria la aprobación del comité ético de acuerdo con las regulaciones nacionales.

Se llevó a cabo la búsqueda en la base de datos de la calculadora Fetal Medicine Foundation versión 2.81 del Servicio de Materno Fetal, las pacientes que acudieron a tamizaje de primer trimestre para cromosomopatías de Marzo del 2016 a noviembre del 2022, se identificaron aquellas a las que se les realizó cálculo de riesgo para restricción de crecimiento fetal por el software, basado en características demográficas maternas, historia médica, historia obstétrica, ecografía, doppler de las arterias uterinas, presión arterial media (PAM) y bioquímica: fracción B libre de la gonadotropina coriónica humana (HGC), proteína A asociada al embarazo (PAPPA) y factor de crecimiento placentario (PIGF). Una vez identificadas en la base de datos las pacientes que contaban con los 3 marcadores bioquímicos, se procedió a capturar el cálculo de riesgo ya establecido en la calculadora con los 3 marcadores, posteriormente se recalculó el riesgo solo con PAPPA y fracción B libre de HGC (combinado) más todas las demás variables solicitadas.

Con base a esos dos cálculos, se hizo la división de 2 grupos: el grupo 1 conformado por las pacientes con su primer cálculo de riesgo (PAPPA, fracción B libre de la HGC y PIFG) subdividiéndose a su vez en: alto y bajo riesgo para restricción de crecimiento fetal de acuerdo al resultado del software, estableciendo como punto de corte para alto riesgo un resultado $> 1:100$. El grupo 2 conformado por las mismas pacientes con su segundo cálculo de riesgo (fracción B libre de HGC y PAPPA) subdividiéndose también en: alto y bajo riesgo para restricción de crecimiento, estableciendo el mismo punto de corte para alto riesgo. Posteriormente se recabó, del expediente médico físico y electrónico, los datos sobre las variables de interés.

Las variables que se recabaron fueron: edad materna, gestaciones, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), longitud cefalocaudal (LCC), antecedente de RCF, antecedentes de preeclampsia (PE), tabaquismo, ingesta de AAS antes de las 16

semanas, antecedentes médicos. El desenlace primario fue restricción de crecimiento fetal (temprano y tardío). Los desenlaces secundarios fueron peso al nacimiento, percentil de peso al nacimiento, resultados materno como preeclampsia, óbito, aborto y resultados neonatales apgar, capurro, silverman anderson, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, complicaciones neonatales.

La restricción del crecimiento fetal temprano se definió como la presencia en al menos de una de las evaluaciones ultrasonografías de segundo o tercer trimestre de: a) Peso fetal estimado (PFE)/ circunferencia abdominal (CA) menor al percentil 3 o flujo diastólico ausente/ reverso en la arteria umbilical (AU). b) PFE/CA menor al percentil 10 asociado a índice de pulsatilidad (IP) de AU arriba del percentil 95 o IP AUt mayor a percentil 95 antes de las 32 semanas de gestación. Restricción del crecimiento fetal tardío se definió como la presencia en al menos una de las evaluaciones ultrasonografías de: a) PFE/CA menor al percentil 3. b) PFE/ CA menor al percentil 10 asociado a índice cerebro- placentario (ICP) menor al percentil 5 o IP de AUt mayor al percentil 95 después de las 32 semanas. El percentil de peso al nacimiento fue calculado por las tablas de intergrowth.

El tamaño de muestra se determinó con la prueba Z unilateral para variables de respuesta dicotómica, con una magnitud del efecto de 0.5 y una diferencia de 0.1, el número superior para α (unilateral)= 0.05 y β =0.20, el tamaño de muestra necesario fue de 325.

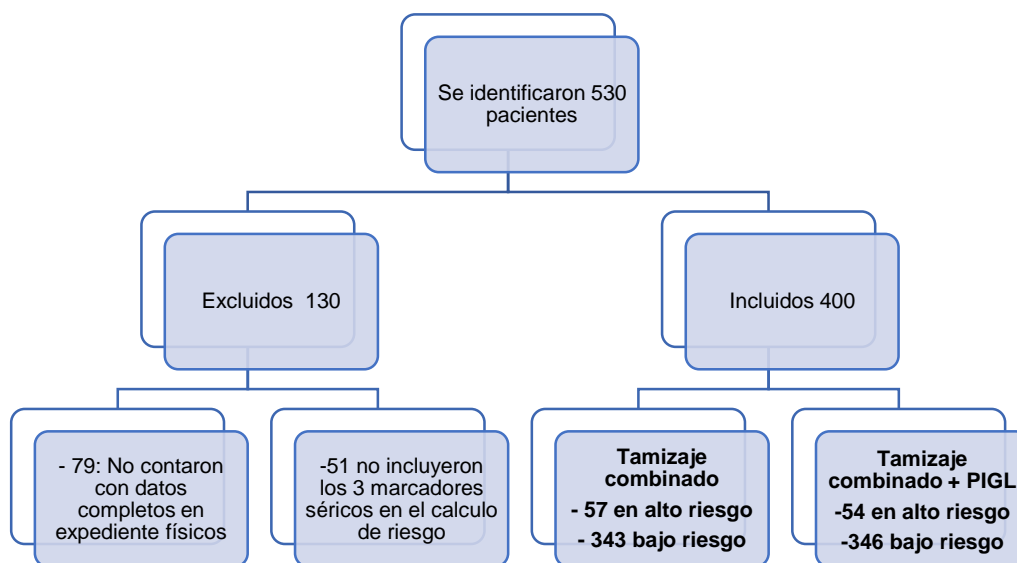
Se realizó estadística descriptiva, para las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y frecuencias. Se determinó la distribución de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk. Las comparaciones entre grupos se realizaron con chi-cuadrado (χ^2) o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y t de student pareada para variables continuas considerando $p < 0,05$ como valor estadísticamente significativo, se calculó razones de probabilidad (OR) para el desenlace principal y se evaluó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud con intervalos de confianza del 95% del tamizaje combinado y tamizaje combinado + PIGF para predicción de RCF por último se realizaron curvas eficacia diagnóstica (ROC) para ambas pruebas, el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Versión 25.

Resultados

Se identificaron 530 pacientes en la calculadora Fetal Medicine Foundation versión 2.81 del servicio de Materno Fetal que cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales se excluyeron 130 casos, 79 por no contar con datos completos en el expediente físico y 51 porque no incluían los 3 marcadores bioquímicos en el cálculo de riesgo. Al final se incluyeron 400 paciente en el análisis.

Al realizar el cálculo de riesgo para RCF basado en tamizaje combinado, 57 pacientes (14.3%) quedaron en alto riesgo y 343 (85.7%) en bajo riesgo, respecto al riesgo del tamizaje combinado más PIGF, 54 pacientes (13.5%) fueron ubicadas en alto riesgo y 346 (86.5%) en bajo riesgo (figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidas



En cuanto a las características demográficas de la población general; la media de edad de las pacientes fue de 31 años, la media del IMC fue de 27.3, el 24.5% fueron primigestas y el 75.5% fueron multigestas, respecto al tipo de concepción el 96.5 % de los embarazos fueron espontáneos y el 3.5 % fueron asistidos. Solo el 2% de la población tenía antecedente de RCF y el 78% de PE. En relación a los antecedentes médicos el 5.8% tenía antecedente de hipertensión arterial sistémica (HAS), 4.3% de diabetes mellitus 2 (DM2), 1% de diabetes mellitus 1 (DM1), 2% de lupus eritematoso sistémico (LES) y 1.5% de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF)

La tabla 1 señala las características maternas generales y por grupos, las comparaciones se hicieron entre el grupo de tamizaje combinado y tamizaje combinado + PIGF, los valores p, en el extremo derecho de la tabla, muestran que no hubo diferencia de medias en la edad, peso, talla, IMC o longitud cefalocaudal (LCC) entre ambos grupos así como tampoco la hubo en la prevalencia de tabaquismo, ingesta de AAS < 16 semanas ni en resto de antecedentes obstétricos y médicos.

Tabla 1. Características maternas en la población de estudio

Características	Total (n=400)	Tamizaje combinado en alto riesgo (n=57)	Tamizaje combinado + PIGL en alto riesgo (n=54)	p valor
Edad	31 (14-44)	33 (19-44)	34 (19-44)	0.672
Peso (kg)	68.86 (38.9-128.5)	71.6 (45.7-128.5)	72.4 (45.7-128.5)	0.552
Talla (mts)	1.58 (1.35-1.77)	1.58 (1.35-1.77)	1.58 (1.35-1.77)	0.464
IMC	27.45 (17.1-47.8)	28.1 (18-46)	28.3 (18-46)	0.716
LCC (mm)	69.18 (40.8-84.5)	68.0 (47-84)	67.8 (47-84.5)	0.251
Ingesta de AAS <16 s	153 (38.3%)	49 (86%)	48 (88.9%)	0.489
Tabaquismo	7 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	0.593
Antecedentes obstétricos				
Prigesta	98 (24.2%)	18 (31.6%)	18 (33.3%)	0.836
Multigesta	302 (75.8%)	39 (68.4%)	36 (66.7%)	
Antecedente de RCF	8 (2%)	4 (7.0%)	3 (5.6%)	0.528
Antecedente de PE	31 (7.8%)	5 (8.8%)	5 (9.3%)	0.391
Concepción espontanea	386 (96.5%)	57 (100%)	54 (100%)	0.163
Concepción asistida	14 (3.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Antecedentes Médicos				
Hipertensión arterial sistémica	23 (5.8%)	15 (26.3%)	12 (22%)	0.691
Diabetes Mellitus 1	4 (1%)	2 (3.5%)	3 (5.6%)	0.538
Diabetes Mellitus 2	17 (4.3%)	9 (15.8%)	7 (13%)	0.502
Lupus Eritematoso Sistémico	8 (2%)	6 (10.5%)	6 (11.1%)	0.569
SAAF	6 (1.5%)	4 (7.0%)	4 (7.4%)	0.367

Las cifras expresan medias con rangointercuartilico y n= número con porcentaje %. Las comparaciones entre los grupo de resultado se realizaron con: chi-cuadrado(x2) o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y test de student pareada para variables continuas, p-valor (*) < 0,05.

En la tabla 2 se presentan la razón de momios de los factores maternos y la variable dependiente (RCF), se encontró que en el grupo de tamizaje combinado la

probabilidad de restricción de crecimiento fetal disminuyó con la ingesta de ácido acetil salicílico antes de las 16 semanas con un OR = 0.81 [IC 95% (0.71-0.93)] y el riesgo fue mayor en mujeres con DM1 con un OR = 7.85 [IC 95% (3.93-15.5)], el resto de los OR no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 2. Razones de probabilidad de los factores maternos y la variable desenlace por grupos

	TAMIZAJE COMBINADO		TAMIZAJE COMBINADO + PIGF	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
GESTACIONES	3.36	0.78-14.50	2.38	0.58-9.65
INGESTA DE ASA < 16 SDG	0.81	0.71 - 0.93	1.15	0.12-11.1
TABAQUISMO	1.19	1.06 -1.33	1.23	1.08-1.41
ANT. RCF	1.87	0.17-20.3	2.33	0.19-28.5
ANT. PE	1.20	1.05-1.36	1.25	1.09-1.44
DM1	7.85	3.93- 15.5	10.7	0.86-133.1
DM2	1.23	1.07-1.41	1.27	1.09-1.47
HAS	0.76	0.14-4.19	0.85	0.15-4.6
LES	1.0	0.11-10.4	0.86	0.90-8.35
SAF	1.87	0.17-20.3	1.51	0.14-16.33

De las pacientes que fueron categorizadas con alto riesgo de restricción de crecimiento fetal por el tamizaje combinado (n=57), 9 (15.7%) presentaron RCF de las cuales 5 (55.5%) fueron tempranas y 4 (44.5%) tardías mientras que las categorizadas con alto riesgo por el tamizaje combinado + PIGF (n=54), 10 (18.5%) presentaron RCF, de estas 6 (60%) fueron tempranas y 4 (40%) tardías. En relación al peso al nacimiento, 10 (17.5%) de las pacientes en alto riesgo por el tamizaje combinado y 10 (18.5%) por el tamizaje combinado + PIGF tuvieron un recién nacido

con peso al nacimiento < al percentil 10 por las tablas de intergrowth. La prevalencia de restricción de crecimiento fetal en la población fue de (n=400) 10.25%

El rendimiento del tamizaje combinado y del tamizaje combinado más PIGF se muestra en la tabla 4, el valor predictivo positivo (VPP) del tamizaje combinado fue de 15.7%, valor predictivo negativo (VPN) de 90.67 %, sensibilidad 21.95 % y especificidad 88.63 %, en cuanto al tamizaje combinado más PIGF el VPP fue de 18.52%, VPN 91.04 %, sensibilidad 24.3 % y especificidad 88.7%. No se observó una diferencia mayor del 10% entre el tamizaje combinado más PIGF versus el tamizaje combinado.

Tabla 3. Rendimiento predictivo del tamizaje combinado y del tamizaje combinado + PIGL para RCF

	TAMIZAJE COMBINADO	TAMIZAJE COMBINADO+ PIGL
SENSIBILIDAD	21.95% IC 95% (10.56-37.61)	24.39% IC 95% (12.36-40.30)
ESPECIFICIDAD	86.63% IC 95% (82.67-89.97)	87.74% IC 95% (83.90-90.95)
VPP	15.79% IC 95% (7.48-27.87)	18.52% IC 95% (9.25-31.43)
VPN	90.67% IC 95% (87.0-93.5)	91.04% IC 95% (92.97-97.56)
LR+	1.64 IC 95% (0.87-3.10)	1.99 IC 95% (1.09-3.65)
LR-	0.90 IC 95% (0.76-1.07)	0.86 IC 95% (0.72-1.03)

La figura 2 presenta la exactitud de la prueba de tamizaje combinado y tamizaje combinado + PIGF en la predicción de restricción de crecimiento fetal a través de las curvas ROC, en los puntos identificamos el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad y tasa de falso positivo más bajos para ambas pruebas, 150; la tabla 4 presenta la exactitud global de cada una de las pruebas a través del área bajo la curva (AUC) de las tablas ROC, encontramos un AUC del 0.577 y 0.578 respectivamente demostrando una baja capacidad discriminativa.

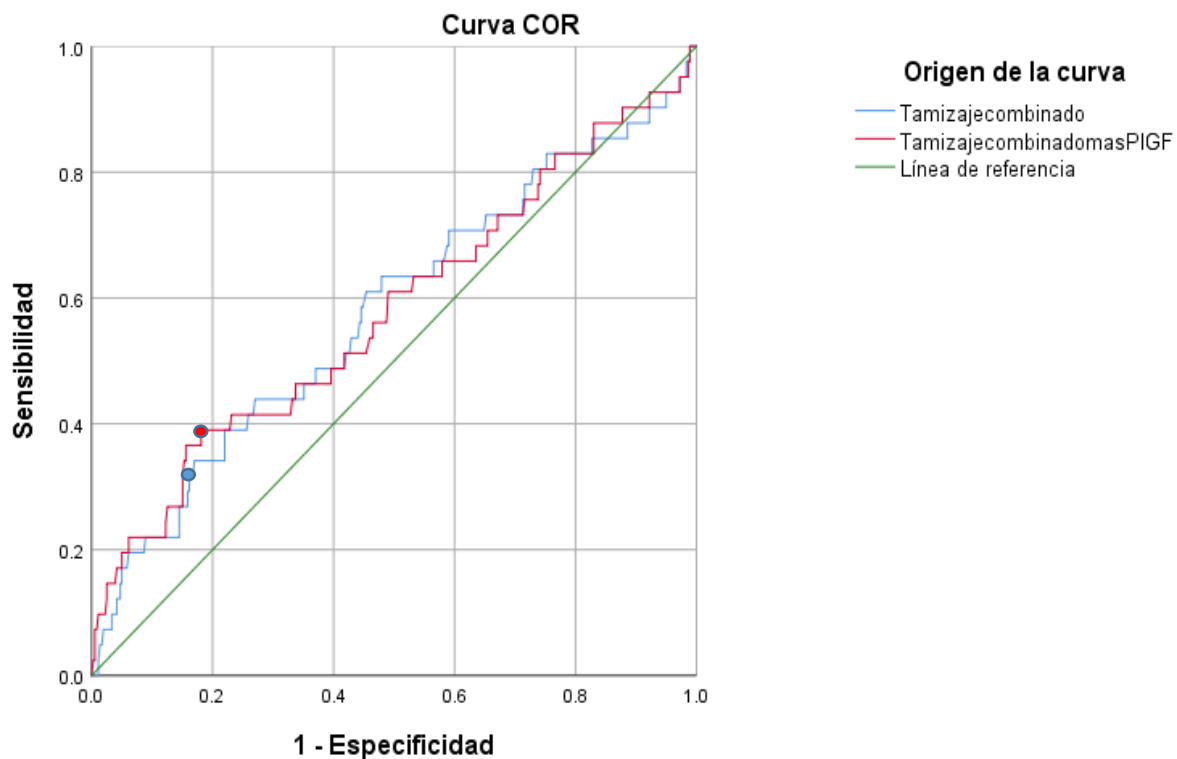


Figura 2. Curvas ROC de tamizaje combinado y tamizaje combinado más PIGF en la predicción de restricción de crecimiento fetal

	Área	Área bajo la curva (AUC)	
		95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
Tamizaje combinado	.577	.476	.679
Tamizaje combinado más PIGF	.578	.475	.681

Tabla 4. Capacidad discriminativa del tamizaje combinado y tamizaje combinado más PIGF para restricción de crecimiento fetal.

A partir de las curvas ROC, en la tabla 5 se compara el rendimiento de 3 puntos de corte para ambas pruebas: 100, 125 y 150; se observa que el punto de corte en 150 presenta una mayor sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR- con una tasa de falsos positivos de 19% y 20% respectivamente para ambas pruebas.

Tamizaje combinado							
Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-	FP
100	21.95%	86.63%	15.79	90.67	1.64	0.90	13%
125	31.71%	83.29%	17.73	91.48	1.90	0.82	16%
150	34.15%	80.22%	16.40	91.47	1.73	0.82	20%
Tamizaje combinado + PIGF							
100	24.39%	87.74%	18.52	91.04	1.99	0.86	12%
125	34.15%	84.40%	19.91	91.86	2.19	0.78	15%
150	39.02%	80.50%	18.52	92.08	2.0	0.76	19%

En relación con los resultados maternos y neonatales de la población general, la media de peso al nacimiento fue de 2909 gr, mediana de percentil de peso de 42, el 3.5 % presentó preeclampsia con criterios de severidad, 1% sin criterios de severidad, la media de edad gestacional de presentación fue de 36 sdg, en cuanto a las complicaciones neonatales, la más frecuente fue la hiperbilirrubinemia en el 18% de los casos, 2.5 % ameritó fase III de ventilación, 19.7 % ingresó a alguna de las unidades de terapia intensiva (UCIREN, TIMN, UCIN) con una media de 13.3 días de estancia hospitalaria, se presentaron 2 muertes neonatales. Las comparaciones de resultados maternos y neonatales entre grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Resultados maternos y neonatales

Resultados	Total (n=400)	Tamizaje combinado (n= 57)	Tamizaje combinado + PIGF (n= 54)	p valor
Peso al nacimiento	2909.0 (212-4270)	2635.6 (212-4050)	2598.4 (212-4030)	0.992
Percentil de peso al nacimiento	42 (0-100)	40 (1-98)	36 (1-98)	0.472
Preeclampsia con criterios de severidad	14 (3.5%)	5 (10%)	4 (7.5%)	0.738

Preeclampsia sin criterios de severidad	4 (1%)	1 (2%)	1 (1.9%)	0.463
Preeclampsia SDG	36 (28.3-40.0)	33.6(28.3-37.1)	33.2 (28.37.1)	0.374
Enterocolitis necrotizante	6(1.5%)	4 (8)	3 (5.7%)	0.467
Hemorragia intraventricular	4 (1%&)	0 (0%)	0 (0%)	-
Displasia broncopulmonar	4 (1%)	2 (4.0%)	2 (3.8%)	0.669
Retinopatía del prematuro	3 (0.8%)	2 (4.0%)	2 (3.8%)	0.669
Sepsis neonatal	14 (3.5%)	5 (10%)	5 (9.4%)	0.592
Hipoglucemia	11 (2.8%)	4 (8.0%)	4 (7.5%)	0.609
Hipocalcemia	12 (3.0%)	5 (10%)	5 (9.4%)	0.592
Hiperbilirrubinemia	72 (18%)	13 (26%)	13 (24.5%)	0.521
Intubación oro traqueal	10 (2.5%)	6 (12%)	4 (7.5)	0.334
CPAP	17 (4.3%)	6 (12%)	6 (11.3%)	0.578
Muerte neonatal	2 (0.5%)	1 (2%)	1 (1.9%)	0.738
Óbito	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Aborto	2 (0.5%)	1 (2%)	1 (1.9%)	0.738
Capurro	37.6	36.6 (25-40.3)	36.6 (25-41.1)	0.839
Silverman Anderson (SA)	1 (0-NV)	1 (0-NV)	1 (0-NV)	0.929
Apgar	9 (7-10)	9 (7-10)	9 (7-10)	0.822

Discusión

Este estudio evaluó el rendimiento predictivo del tamizaje combinado versus el tamizaje combinado más PIGF en la detección de restricción de crecimiento fetal. Referente a las características maternas se encontró que la edad media de las pacientes fue 31 años, el peso medio fue de 68.8 kg, en cuanto al tipo de concepción el 96.5% fueron embarazos espontáneos y el 3.5% fueron asistidos, similar a lo reportado por Poon et al, donde la edad media fue de 32 años, el peso medio materno fue de 65.5 kg, los embarazo espontáneos representaron el 95.4% y los asistidos 4.6% (13)

El tamizaje combinado identificó a 57 (14.3%) pacientes en alto riesgo de RCF mientras que el tamizaje combinado más PIGF a 54 (13.5%), Padilla- amigos et al reportaron que el tamizaje combinado identificó a 42 (11.9%) pacientes en alto riesgo ⁽¹²⁾, similar a lo reportado en nuestro estudio, sin embargo pese a que el número de pacientes incluidas en ambos estudios fue similar (400 vs 342) el punto de corte establecido para clasificar como alto riesgo de RCF por Padilla-amigos et al fue > 1:150 en contraste con nuestro estudio donde se estableció como > 1:100 esta diferencia podría explicar la discrepancia entre las sensibilidad y tasa de falsos positivos encontrados en ambos estudios.

Referente al rendimiento predictivo del tamizaje combinado encontramos una sensibilidad del 21.95 %, especificidad del 86.63%, VPP 15.79%, VPN 90.67%, LR+ 1.64, LR- 0.90 en tanto que el tamizaje combinado más PIGF tuvo una sensibilidad de 24.39%, especificidad 87.74%, VPP 18.52%, VPN 91.04%, LR+ 1.99, LR – 0.86, no hubo diferencia significativa entre el rendimiento de ambos grupos, si bien el valor predictivo positivo del tamizaje combinado + PIFG fue 2.73% mayor al del tamizaje combinado, no se logró comprobar que este era superior en el 10%. Estudios previos han evaluado el rendimiento predictivo del tamizaje de primer trimestre para restricción de crecimiento; Rezende et al reportó una sensibilidad de 47%, especificidad del 75%, valor predictivo positivo de 8.66% y valor predictivo negativo de 96.72 ⁽¹⁰⁾, el VPP en nuestro estudio fue mayor mientras que el VPN fue similar en ambos estudios, aunque el VPP está influenciado por la sensibilidad en este caso la diferencia podría explicarse por una mayor prevalencia en nuestro estudio 10.25% vs 4.6% además de que el desenlace primario en el trabajo de Rezende et al fue peso al nacimiento mientras que en el nuestro fue restricción de crecimiento fetal. Crovetto et al ⁽¹⁴⁾ reportó una tasa de detección (sensibilidad) de 58.9% y especificidad del 95% del tamizaje para restricción del crecimiento fetal sin embargo en este estudio no se reportó el punto de corte utilizado además de que incluyeron tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFLt-1) en los marcadores bioquímicos, la diferencia en tasa de detección respecto a nuestro trabajo podría estar relacionado con esta disparidad.

Los resultados maternos y neonatales fueron similares en ambos grupos, el peso medio al nacimiento en el grupo de tamizaje combinado fue de 2635.6 grs vs 2598.4 grs en el grupo de tamizaje combinado + PIGF acorde a los reportado por Crovetto et al con peso medio de 2560 grs ⁽¹¹⁾. En cuanto a la presentación de preeclampsia, la edad media de aparición en el grupo de tamizaje combinado fue de 33.6 semanas y en el grupo de tamizaje combinado + PIGF fue de 33.2 semanas, el 10% de los casos fueron preeclamsia con criterios de severidad similar a lo reportado por Crovetto et al quien la reportó en el 8% ⁽¹⁴⁾. La complicación neonatal más frecuente fue la hiperbilirrubinemia, presentándose en el 26% y 24.5% de los dos grupos respectivamente, se reportó una muerte neonatal en cada uno de los grupos lo cual se asemeja a lo reportado por Crovetto et al quien notificó 2 casos ⁽¹¹⁾.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio encontramos que se trató de una cohorte con un número significativo de participantes, así mismo el punto de corte utilizado para catalogar como alto riesgo de RCF $> 1:100$, a diferencia de otros estudios, ayudó a disminuir en número de falsos positivos, el valor predictivo negativo fue otro aspecto favorable además de ser uno de los pocos estudios en utilizar como desenlace primario la restricción de crecimiento fetal (prenatalmente) y no peso bajo al nacimiento (posnatalmente) como en la mayoría de los estudios que evalúan el rendimiento de la detección de RCF, ya que al utilizar el peso al nacimiento se pueden incluir recién nacidos constitucionalmente pequeños o con causas distintas a la insuficiencia placentaria. En cuanto a las limitaciones del estudio es su naturaleza retrospectiva, y aunque fue una cohorte con un número importante de participantes solo una minoría (41 pacientes) presentó el desenlace principal, sin embargo esto podría deberse a la gran proporción de pacientes en las que se implementó oportunamente la profilaxis con ácido acetil salicílico (tamizaje combinado 86% vs tamizaje combinado + PIGF 88.9%).

Conclusión:

Los hallazgos encontrados en este estudio demuestran que el uso de ácido acetil salicílico antes de las 16 semanas disminuyó el riesgo de restricción de crecimiento fetal mientras que la presencia de DM 1 aumentó el riesgo de presentarla en el grupo de tamizaje combinado. El rendimiento predictivo para RCF del tamizaje combinado + PIGF y el tamizaje combinado muestra una diferencia $<$ del 10% y ambas pruebas presentan un valor predictivo positivo y capacidad discriminatoria baja en comparación con lo reportado en otros estudios lo cual puede estar influenciado por la profilaxis de AAS sin embargo a través de las curvas de eficacia diagnóstica identificamos puntos de corte con un rendimiento mayor los cuales podrían mejorar la predicción de restricción de crecimiento fetal.

Bibliografía

1. Chew, L.C., & Verma, R. P. (2022). Fetal growth restriction. En StatPearls. StatPearls Publishing.
2. Godoy Torales G, Zacur de Jiménez M. Restricción de crecimiento intrauterino: causas, características clínicas, y evaluación de factores asociados a policitemia sintomática. *Pediatr (Asunción)*. 2008;35(2):77-87.
3. Yates, D. T., MacKo, A. R., Nearing, M., Chen, X., Rhoads, R. P., & Limesand, S. W. (2012). Developmental programming in response to intrauterine growth restriction impairs myoblast function and skeletal muscle metabolism. *Journal of Pregnancy*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/631038>
4. Malhotra, A., Allison, B. J., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G., Polglase, G. R., & Miller, S. L. (2019). Neonatal morbidities of fetal growth restriction: Pathophysiology and impact. *Frontiers in Endocrinology*, 10(FEB), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>
5. Pianigiani, E. C. (2020). Guías prácticas ISUOG : diagnóstico y manejo del feto pequeño para la edad gestacional y restricción del crecimiento fetal . *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56, 298–312.
6. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 1;137(2):e16-e28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004251. PMID: 33481528.
7. Cetin I. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). *Z Geburtsh Neonatol* 2009;;213: 84-88
8. Organización Mundial de la Salud (OMS) Nutrición: objetivos mundiales para 2025: mejorar la nutrición de la madre, el lactante y el niño pequeño. http://www.who.int/nutrition/topics/nutrition_globaltargets2025/en/ . [17 de enero de 2017]
9. Karagiannis, G., Akolekar, R., Sarquis, R., Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2011). Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 29(2), 148–154. <https://doi.org/10.1159/000321694>
10. Rezende, L., Rezende, K., Guimaraes, M., Dourado, A. L., da Matta, F., Amim Junior, J., & Bornia, R. (2021). Evaluation of fetal medicine foundation algorithm in predicting small-for-gestational-age neonates. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 34(6), 876–882. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1622664>
11. Crovetto, F., Crispi, F., Scazzocchio, E., Mercade, I., Meler, E., Figueras, F., & Gratacos, E. (2014). First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 43(1), 34–40. <https://doi.org/10.1002/uog.12537>
12. Padilla, C., López, J., Martínez-Villafañá, E., & Sierra, N. (2022). Predicción de la restricción del crecimiento fetal con el algoritmo del tamiz 11-14. *Ginecol Obstet Mex*, 90(1), 1–7.

13. Poon, L. C. Y., Syngelaki, A., Akolekar, R., Lai, J., & Nicolaides, K. H. (2013). Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 33(1), 16–27. <https://doi.org/10.1159/000341712>
14. Crovetto, F., Triunfo, S., Crispi, F., Rodriguez-Sureda, V., Dominguez, C., Figueras, F., & Gratacos, E. (2017). Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 49(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/uog.15919>