



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“PREDICCIÓN DE RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL A TRAVÉS DE
INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA”**

T E S I S

para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. MÓNICA ROSAS FLORES

DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia



DR. JOHNATAN TORRES TORRES

Asesor 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:

**“PREDICCIÓN DE RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO FETAL A TRAVÉS DE
INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”**



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



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. JOHNATAN TORRES TORRES
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

DEDICATORIA

Primero quiero agradecer a Dios por darme mi mejor pilar, mi familia. Gracias a mi madre, Mónica Flores Saldaña, y a mi padre José Felipe Rosas Vallejo, por todo su apoyo, amor y educación, ya que, sin su forma tan única de guiarme en esta vida, no hubiera cumplido esta meta. A mi hermana que siempre tuvo palabras de aliento en todo momento y es un ejemplo a seguir. A Uriel Rangel, por ser mi principal motor en esta vida. Y a mi asesor, el Dr. Jonathan Torres, ya que, sin su esfuerzo y dedicación en este trabajo, no hubiera sido posible.

ÍNDICE

Resumen/ Abstract	5
Antecedentes	6
Regulación de crecimiento fetal	7
Clasificación	8
Tamizaje primer trimestre	8
Material y Métodos	11
Diseño del estudio y participantes	11
Recolección de datos	12
Desenlace	12
Análisis estadístico	13
Resultados	14
Descripción de la cohorte y características de la población incluida.....	14
Características maternas que influyen en los biomarcadores de primer trimestre	17
Propiedades de la distribución de los valores de los múltiplos de la mediana (MoM) de los biomarcadores de primer trimestre en embarazadas sin restricción del crecimiento	21
Desarrollo del modelo para la predicción de restricción de crecimiento fetal	23
Discusión	26
Principales hallazgos	26
Comparación con literatura existente	27
Implicación clínica	28
Limitaciones y fortalezas	29
Conclusión	29
Bibliografía	30

Predicción de restricción de crecimiento fetal a través de inteligencia artificial en el Instituto Nacional de Perinatología.

RESUMEN

La restricción de crecimiento fetal (RCF) es la incapacidad del feto de alcanzar su potencial de crecimiento. El tamizaje de primer trimestre incluye marcadores bioquímicos y ultrasonográficos con los cuales se han realizado diferentes algoritmos para una detección oportuna de RCF. **Metodología:** Se realizó una cohorte prospectiva de noviembre 2019 a marzo de 2022 en el Instituto Nacional de Perinatología y Centro de salud Romero Rubio. Al obtener la distribución de cada biomarcador y ser normalizados a múltiplos de la mediana locales, el modelo de predicción se desarrolló utilizando redes elásticas, a través de un enfoque de aprendizaje automático. **Resultados:** De 2820 mujeres embarazadas incluidas, 2,41% (68) desarrollaron RCF antes de las 37 semanas de gestación y en 0,85% (24) el embarazo se interrumpió antes de las 34 semanas debido a una RCF temprana. En el grupo de RCF se obtuvieron los siguientes resultados: mayores antecedentes de preeclampsia en un embarazo anterior (22,06% vs 6,61%; $p < 0,0001$), mayor prevalencia de hipertensión crónica (8,82% vs 3,38%; $p = 0,016$) y SAAF (4,41% vs 0,47%; $p < 0,0001$), así como mayor incidencia de preeclampsia en el embarazo actual; también valores elevados de PAM (84,21 vs 75,75; $p = 0,0001$), IP-AUt (1,98 vs 1,51; $p = 0,0001$), β -hCG (282,5 vs 235,85; $p = 0,045$) y descenso significativo de PIGF (16,38 vs 23,45; $p = 0,0001$) y una tasa de detección del 69.6% para RCF temprana con AUC 0.874.

ABSTRACT

Fetal growth restriction (FGR) is defined as the inability of the fetus to reach its growth potential. First-trimester screening includes biochemical and ultrasound markers, which have been used to develop different algorithms for early detection of FGR. **Methodology:** A prospective cohort study was conducted from November 2019 to March 2022 at the National Institute of Perinatology and Romero Rubio Health

Center. After obtaining the distribution of each biomarker and normalizing them to local median multiples, a prediction model was developed using elastic networks through a machine learning approach. Results: Out of 2,820 included pregnant women, 2.41% (68) developed FGR before 37 weeks of gestation, and in 0.85% (24), the pregnancy was interrupted before 34 weeks due to early FGR. The FGR group showed the following results: higher history of previous preeclampsia (22.06% vs. 6.61%; $p < 0.0001$), higher prevalence of chronic hypertension (8.82% vs. 3.38%; $p = 0.016$) and small-for-gestational-age infants (4.41% vs. 0.47%; $p < 0.0001$), as well as a higher incidence of preeclampsia in the current pregnancy; elevated values of mean arterial pressure (84.21 vs. 75.75; $p = 0.0001$), uterine artery pulsatility index (1.98 vs. 1.51; $p = 0.0001$), free beta-human chorionic gonadotropin (282.5 vs. 235.85; $p = 0.045$), and significant decrease in placental growth factor (16.38 vs. 23.45; $p = 0.0001$), and a detection rate of 69.6% for early FGR with an AUC of 0.874.

ANTECEDENTES

Restricción de crecimiento fetal (RCF) se define como la incapacidad del feto de alcanzar su potencial de crecimiento secundario a factor patológico, principalmente por insuficiencia placentaria. A nivel mundial, la RCF afecta aproximadamente del 3 al 8% de los embarazos, sin embargo, esta cifra puede variar, pues en Asia tiene una incidencia hasta del 75%, seguido de África y América latina con una incidencia estimada del 10-15%. Esta situación es de las principales causas que encabezan la muerte fetal intrauterina, mortalidad neonatal, así como incremento en la morbilidad a corto y largo plazo.¹⁻⁴

La restricción del crecimiento no solo tiene implicaciones clínicas fetales, también pueden presentarse al nacimiento como hipotermia, hipoglicemia, policitemia, enterocolitis necrotizante, sepsis de inicio tardío, hemorragia pulmonar, inmunodeficiencia, entre otros. Además, a largo plazo, se ha observado que los afectados presentan un coeficiente intelectual disminuido, disfunción motora gruesa, trastorno de hiperactividad; también se ha evidenciado que en la vida adulta

son más propensos a desarrollar enfermedad coronaria, diabetes mellitus, Alzheimer, trastorno depresivo y de ansiedad.⁵

Regulación del crecimiento fetal

El crecimiento fetal está controlado por diversos mecanismos y depende del adecuado desarrollo de la interfaz placentaria que conecta los compartimentos materno y fetal. También, el desarrollo fetal implica el funcionamiento de diferentes hormonas como la insulina, hormonas tiroideas, hormonas suprarrenales y de la hipófisis.^{2,4,6}

Durante el primer trimestre de embarazo se forman estructuras llamadas vellosidades de anclaje procedentes del citotrofoblasto. Estas vellosidades se conectan con la decidua uterina estableciendo una unión entre la placenta y el útero. A través de estas conexiones se establece un intercambio de nutrientes y productos de secreción entre la circulación materna y el espacio intervelloso de la placenta. Este proceso es crucial para asegurar el crecimiento adecuado del feto, ya que permite que los productos de secreción placentaria lleguen a la circulación materna en cantidades suficientes.

El crecimiento y desarrollo de mecanismos de transporte activo para nutrientes esenciales, como la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos libres, se traduce en un incremento en la capacidad y eficiencia del transporte a través de la placenta. Este proceso se acompaña de un aumento en el área de superficie de las vellosidades placentarias, lo que contribuye a una mayor capacidad de absorción de estos nutrientes vitales para el crecimiento fetal. La producción vascular a través de la placenta también aumenta en los compartimentos materno y fetal.

La glucosa, al ser transportada de manera activa y utilizada como combustible oxidativo, desempeña un papel fundamental en el suministro de energía para el crecimiento y desarrollo fetal. Por otro lado, los aminoácidos, transportados activamente a través de la placenta, no solo participan en la síntesis de proteínas, sino que también tienen un impacto significativo en la regulación de los procesos de crecimiento y desarrollo.⁷

La presencia de glucosa y aminoácidos en la circulación fetal estimula el eje de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), lo que a su vez promueve el crecimiento longitudinal del feto.^{8,9} Los IGF son señales moleculares importantes que regulan la proliferación celular, la diferenciación y el crecimiento tisular en diversos órganos y tejidos, principalmente el neurodesarrollo, pues incrementa el número de oligodendrocitos y neuronas, aumenta la arborización dendrítica y los campos terminales axonales.³

Clasificación

La RCF puede clasificarse según la edad gestacional a la cual se detecta, ya sea de inicio temprano o tardío.

La de inicio temprano representa el 20-30% y es aquel que se diagnostica antes de las 34 semanas de gestación. Se asocia con insuficiencia placentaria severa e hipoxia fetal crónica; por otro lado, la de inicio tardío representa el 70-80%, el diagnóstico se realiza posterior a las 34 semanas y la adaptación cardiovascular a la hipoxia se limita a la circulación cerebral.^{10,11}

Tamizaje primer trimestre

El tamizaje de primer trimestre se realiza entre las 11.0 – 13.6 semanas de gestación. Éste incluye marcadores bioquímicos como fracción β -hCG y proteína A asociada al embarazo (PAPP-A), factor de crecimiento placentario y marcadores ultrasonográficos como la medición de la translucencia nucal, ductus venoso y Doppler de arterias uterinas, así como la presión arterial media.¹⁰

- Fracción beta libre Gonadotropina coriónica humana (β -hCG)
La presencia de niveles bajos de hCG en el primer trimestre puede traducir la existencia de dificultad en la formación adecuada de la placenta, así como una disminución en su capacidad funcional.
- Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A)
Existe múltiple evidencia en la cual se ha encontrado una relación entre niveles bajos de PAPP-A en primer trimestre y complicaciones durante el

embarazo como RCF, preeclampsia, parto prematuro, muerte fetal intrauterina y aborto espontáneo.

- Factor de crecimiento placentario (PIGF)

El PIGF es un factor pro angiogénico el cual se expresa en la placenta y potencia la acción del factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A), esencial para el desarrollo vascular de la placenta.¹² Se encuentra de forma disminuida en sangre materna durante embarazos complicados por preeclampsia, RCF, parto pretérmino y óbito secundario a la inhibición de los factores antiangiogénicos como el sFlt-1.

- Translucencia nucal (TN)

La translucencia nucal se refiere a un espacio lleno de líquido en la parte posterior del cuello fetal. Su incremento en el ultrasonido de primer trimestre se asocia con aneuploidías. Otros estudios muestran que fetos sin alteraciones cromosómicas y TN aumentada pueden desarrollar preeclampsia, muerte fetal intrauterina o aborto.¹³

- Doppler arteria uterina (AUt)

El transporte de nutrientes y oxígeno a través de las arterias uterinas es esencial para el crecimiento fetal y placentario. Niveles anormales de marcadores bioquímicos asociado a alteración en la medición de la arteria uterina puede predecir el riesgo de RCF de 9 a 15 veces más.¹⁴

- Doppler ductus venoso (DV)

El DV es el parámetro individual más confiable para predecir el riesgo de muerte fetal a corto plazo.⁸ Las alteraciones ecográficas en el ducto venoso representan un aumento de la presión venosa central como resultado del aumento de la presión diastólica final del ventrículo derecho y la disminución de la distensibilidad del músculo cardíaco.¹⁵

- Presión arterial media (PAM)

La presión arterial media se define como el promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco. Este parámetro refleja la perfusión

constante que reciben los diferentes órganos y está determinada por el gasto cardíaco, las resistencias vasculares y la presión venosa central.¹

En la actualidad el monitoreo prenatal es la detección temprana más efectiva del retraso de crecimiento fetal, esto con la intención de mejorar el resultado neonatal. Lamentablemente, a pesar de estas iniciativas, el resultado general de los casos de RCF no ha cambiado mucho con el tiempo. El monitoreo cercano puede llevar a cambios en el momento del parto o en el manejo, pero aún existe controversia sobre el tipo y momento adecuados para el monitoreo prenatal y aún más con los modelos de predicción en la primera mitad del embarazo.

Se han creado varios modelos de predicción en primer trimestre para seleccionar a embarazadas con riesgo de restricción del crecimiento fetal consiguiendo hasta un 71.4% de detección, sin embargo en otras poblaciones no se han logrado alcanzar tasas de detección similares, incluso han sido tan bajas como del 15%.¹⁵ Debemos tomar en cuenta que dichas validaciones utilizan la misma ecuación de los múltiplos de la mediana (MoM), que es una ecuación de cómo en la distribución del biomarcador influyen las características de la población, para el cálculo de valores esperados de los biomarcadores utilizados para la clasificación de riesgo.

Por lo anterior, es lógico pensar, como sucede en los modelos de predicción de preeclampsia, que una posibilidad de no lograr tasas de detección similares a los modelos originales en poblaciones diferentes se debe a la falta de MoM originales creados en cada población, esto por que existen diferencias tanto en la prevalencia de la enfermedad, así como en las características antropométricas de una población a otra y que sin duda pueden alterar significativamente su distribución.¹⁶

El aprendizaje automático es un tipo de inteligencia artificial que utiliza grandes conjuntos de datos para encontrar patrones capaces de hacer predicciones en dos pasos: entrenamiento y validación a través de una red elástica.¹⁷ Durante la fase de entrenamiento, se realiza una selección de las variables que mejor predicen el resultado de interés. Una vez que se logra el modelo apropiado, es posible

predecir los resultados sin ingresar todas las variables que componen el modelo original, lo que lo convierte en un método ideal para predecir resultados clínicos.¹⁸

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue normalizar cada uno de los marcadores del primer trimestre y evaluar el rendimiento de un modelo predictivo a través de inteligencia artificial en nuestra población para RCF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes.

Estudio de cohorte prospectiva de población no seleccionada de la Ciudad de México que se desarrolló exclusivamente con fines de investigación para garantizar la máxima calidad en la adquisición y medición de datos en una clínica de primer nivel para población general Centro de Salud Romero Rubio, y en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” de la Ciudad de México. Las mujeres fueron reclutadas entre noviembre de 2019 y marzo de 2022.

Se incluyeron mujeres con edad mayor a los 18 años y embarazo único entre las 11-13.6 semanas de gestación por LCC en el tamizaje de primer trimestre. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de anomalías cromosómicas y/o malformaciones fetales importantes, mujeres que finalizaron el embarazo en otro centro de atención, así como aquellas que retiraron su consentimiento. Las ecografías fueron realizadas por especialistas en medicina materno-fetal con certificación por la Fetal Medicine Foundation (FMF) para el cribado de preeclampsia en el primer trimestre. El protocolo fue aprobado por el Comité Interno de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Perinatología (2021-1-38), y se llevó a cabo siguiendo la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Todas las mujeres inscritas autorizaron su inclusión y firmaron el consentimiento informado.

Recolección de datos.

Los datos clínicos, bioquímicos y antropométricos maternos se obtuvieron a partir de los registros médicos electrónicos y se incluyeron en una base de datos electrónica. Entre los datos clínicos se incluyeron edad materna, embarazo espontáneo o uso de técnicas de reproducción asistida; paridad (nulípara o partos previos), tabaquismo, ingesta de alcohol durante el embarazo, madre de la paciente con antecedente de PE, antecedentes de PE en el embarazo anterior, RCF en el embarazo anterior, diabetes gestacional, hipertensión crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAAF), cardiopatía materna, síndrome de ovario poliquístico (SOP), adicción a drogas (cocaína o heroína), e hipotiroidismo. Entre los marcadores antropométricos se incluyeron: estatura, peso pregestacional, índice de masa corporal pregestacional (IMCp) y presión arterial media (PAM). Los marcadores ultrasonográficos incluidos fueron el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IP-AUt), la translucencia nucal (TN) y el índice de pulsatilidad del ductus venoso (DV). Los marcadores bioquímicos fueron el factor de crecimiento placentario (PIGF), proteína plasmática asociada al embarazo tipo a (PAPP-A), fracción beta libre de gonadotropina coriónica (fB-hCG). La edad gestacional se determinó a partir de la medición de la longitud cráneo-caudal (LCC) del feto. La PAM y la IP-AUt se midieron según protocolos estandarizados por especialistas certificados en medicina materno-fetal. Las concentraciones séricas maternas de PIGF (Elecsys PIGF, Roche®), PAPP-A (Elecsys PAPP-A, Roche®), β -hCG (Elecsys β -hCG, Roche®) se midieron con un analizador automático (Cobas-e411, Roche®) según las instrucciones del fabricante.

Desenlace.

La restricción del crecimiento fetal se define según los criterios de las guías de Barcelona como la presencia de un peso fetal estimado inferior al percentil 3 o peso fetal estimado inferior al percentil 10 con alteración en la hemodinamia.¹⁹

Análisis estadístico.

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIQ) y la prueba inferencial fue el test de U-Mann Whitney; los datos categóricos se expresaron como número y porcentaje y se analizaron mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Los valores de PIGF, PAPP-A, β -hCG, TN, IP-DV, PAM y el IP-AUt del primer trimestre se transformaron en su valor logarítmico para normalizar su distribución. Los valores esperados para las mujeres con feto sin restricción del crecimiento se crearon evaluando la influencia de las características maternas en cada biomarcador transformado logarítmicamente en una regresión lineal múltiple. Se utilizó la eliminación hacia atrás para identificar los términos potencialmente importantes en el modelo eliminando secuencialmente las variables no significativas ($p > 0.05$). Los tamaños de los efectos se evaluaron teniendo en cuenta la desviación estándar (DE), y se utilizó un criterio de 0.1 DE para excluir los términos que carecen de impacto sustantivo en las predicciones del modelo. El modelo de predicción para las variables estadísticamente significativas se utilizó como los valores esperados. Los múltiplos de la mediana (MoM) se crearon por la diferencia entre los valores observados y los esperados para todas las embarazadas. El valor MoM observado se dividió por el valor esperado, basado en el análisis de regresión de los controles, normalizando cada observación. También se calculó la exponencial de la diferencia estandarizada entre la concentración observada y la mediana de la población para la edad gestacional dividida por su error estándar. Se utilizaron análisis residuales para evaluar la idoneidad de los valores MoM de PIGF, PAPP-A, β -hCG, TN, IP-DV, IP-AUt y PAM.

Se crearon conjuntos de datos de entrenamiento y validación de 75/25 y realizamos una red elástica, el cual es un método de regresión regularizado que combina linealmente la cresta y la regresión lasso. La red elástica suele superar a los métodos de regresión clásicos al realizar tanto la contracción como la selección automática de predictores. Debido a la selección automática de predictores que se consigue mediante la penalización, no es necesario realizar una selección previa de

subconjuntos, con lo que se reduce la varianza y la inestabilidad del modelo de predicción; esto supone una ventaja sobre los métodos tradicionales. La selección automática de predictores realizada en la red elástica da como resultado un modelo más simple y disperso que incluye sólo un subconjunto de variables, lo que permite una mejor interpretación del modelo. Se utilizó una validación cruzada de diez veces para determinar el parámetro de contracción de la red elástica. El rendimiento del modelo creado se evaluó con tasa de falsos positivos (TFP) del 10% y se comparó utilizando el área bajo la curva (AUC). La calibración del algoritmo se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. El modelo se centró en la predicción de restricción del crecimiento fetal antes de las 37 semanas de gestación. [StataCorp. 2020, Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC].

RESULTADOS

Descripción de la cohorte y características de la población incluida.

Se incluyeron un total de 2820 mujeres embarazadas para el análisis. 68 pacientes (2.41%) desarrollaron restricción del crecimiento fetal antes de las 37 semanas de gestación y de éstas, en 24 (0.85%) se finalizó el embarazo antes de la semana 34 de gestación por indicación de restricción del crecimiento fetal temprana. La **tabla 1** describe las características de la población por el desenlace de restricción del crecimiento antes de las 37 semanas de gestación, existieron diferencias significativas en la mediana de la edad materna (28.79 vs 31.12; $p=0.004$) entre los grupos. El grupo de restricción del crecimiento fetal presentó más antecedentes de preeclampsia en embarazo previo (22.06% vs 6.61%; $p<0.0001$) y mayor prevalencia de hipertensión crónica (8.82% vs 3.38%; $p=0.016$) y de SAAF (4.41% vs 0.47%; $p<0.0001$), así como mayor incidencia de preeclampsia en embarazo actual; además valores elevados de PAM (84.21 vs 75.75; $p=0.0001$), IP-AUt (1.98 vs 1.51; $p=0.0001$), β -hCG (282.5 vs 235.85; $p=0.045$) y disminución significativa de PIGF (16.38 vs 23.45; $p=0.0001$).

Tabla 1. Características de la población estudiada (n=2820)			
	Grupo control n=2752	RCF <37 n=68	p-value
Edad materna (años)	28.79 (22.76-34.29)	31.12 (26.30-37.98)	0.004
Primigesta	948 (34.45%)	21 (30.88%)	0.541
Embarazo espontáneo	2694 (97.89%)	67 (98.53%)	0.717
Inducción de la ovulación	25 (0.91%)	1 (1.47%)	0.632
FIV	18 (0.65%)	1 (1.47%)	0.416
Edad gestacional al screening	12.74 (12.27-13.18)	12.73 (12.02-13.18)	0.622
Fumadora	183 (6.65%)	2 (2.94%)	0.222
Ingesta de Alcohol	45 (1.64%)	0	0.288
Consumo de otras drogas (Cocaína, heroína)	51 (1.85%)	0	0.257
Diabetes mellitus preexistente	139 (5.05%)	7 (10.29%)	0.054
Hipertensión crónica	93 (3.38%)	6 (8.82%)	0.016
Lupus	22 (0.80%)	1 (1.47%)	0.543
Síndrome Antifosfolípidos	13 (0.47%)	3 (4.41%)	<0.0001
Síndrome de ovario poliquístico	64 (2.35%)	4 (5.88%)	0.061
Hipotiroidismo	251 (9.12%)	3 (4.41%)	0.180
Enfermedad cardíaca congénita	38 (1.38%)	0	0.329
PE en embarazo previo	182 (6.61%)	15 (22.06%)	<0.0001
RCF en embarazo previo	175 (10.52%)	6 (16.22%)	0.267
Madre de la paciente tuvo PE	144 (5.23%)	4 (5.88%)	0.812
IMC	26.19	27.55	0.082

	(23.21-29.59)	(24.91-30.69)	
PAM (mmHg)	75.75 (70.5-81.42)	84.21 (71.83-88.79)	0.0001
LCC (mm)	65 (58.3-71.8)	64.9 (54.9-71.8)	0.614
TN (mm)	1.69 (1.44-1.92)	1.61 (1.4-1.87)	0.347
IP-DV	0.98 (0.86-1.08)	0.99 (0.85-1.06)	0.835
IP- AUt	1.51 (1.21-1.88)	1.98 (1.3-2.98)	0.0001
PAPP-A (UI/dL)	24.72 (16.19-30)	24.61 (11.27-30)	0.132
PIGF (pg/ml)	23.45 (17.37-32.69)	16.38 (13.16-21.92)	0.0001
β -hCG (IU/L)	235.85 (160.55-335.4)	282.5 (173.35-341.7)	0.045
Edad gestacional al nacimiento	38.5 (37.4-39.4)	34.6 (33.4-36.4)	0.0001
PE pretérmino (<37 semanas)	45 (1.64%)	27 (39.71%)	<0.0001
PE temprana (<34 semanas)	6 (0.22%)	15 (22.06%)	<0.0001

RCF: restricción del crecimiento fetal; FIV: fertilización-in-vitro; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; LCC: longitud cráneo-cauda; TN: translucencia nucal; IP-DV: índice de pulsatilidad de ductus venoso; IP-AUt: índice de pulsatilidad de arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática asociada al embarazo tipo A; PIGF: factor de crecimiento placentario; β -hCG: fracción beta libre de gonadotropina coriónica humana; PE: preeclampsia.

Características maternas que influyen en los biomarcadores de primer trimestre.

Posterior al análisis de regresión múltiple, las contribuciones independientes y significativas para la predicción de \log_{10} PIGF, \log_{10} PAPP-A, \log_{10} β -hCG, \log_{10} IP-AUt, \log_{10} PAM, \log_{10} TN, \log_{10} IP-DV en el primer trimestre se muestran en la **tabla 2**. Las concentraciones de PIGF incrementan a mayor LCC y edad materna, así como en mujeres con embarazo espontáneo y disminuyen con el antecedente individual y familiar de preeclampsia, así como a mayor IMC, diagnóstico de HAS, LES, síndrome de ovario poliquístico e hipotiroidismo. Las concentraciones de PAPP-A incrementan a mayor LCC y con historial de cardiopatía congénita; disminuyen a mayor IMC, con el antecedente individual o familiar de preeclampsia, diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional, SAAF, síndrome de ovario poliquístico e hipotiroidismo. Las concentraciones de β -hCG disminuyen a mayor LCC e IMC, así como en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional o síndrome de ovario poliquístico; incrementa en primigestas o con el antecedente de madre con preeclampsia. La TN incrementa a mayor LCC y edad materna, así como con el antecedente de consumo de drogas como cocaína o heroína; disminuye curiosamente en mujeres con antecedente de preeclampsia en embarazo previo, así como con diagnóstico de hipotiroidismo o cardiopatía congénita materna. La pulsatilidad de DV disminuye a mayor LCC e incrementa en mujeres con embarazo espontáneo o diagnóstico de LES. La presión arterial media incrementa a mayor edad materna o mayor IMC, en mujeres con antecedente personal o familiar de preeclampsia, con diagnóstico de hipertensión arterial crónica o SAAF; disminuye a mayor LCC, en mujeres con inducción de la ovulación o hipotiroidismo. La pulsatilidad de las arterias uterinas disminuye a mayor LCC y edad materna e incrementa en mujeres con embarazo espontáneo, antecedente de madre con preeclampsia y en mujeres con cardiopatía congénita.

Tabla 2. Análisis de regresión múltiple para identificar las contribuciones independientes sobre los biomarcadores de primer trimestre.			
PIGF			
Variable	Estimado	IC95%	p-value

LCC	0.182042	0.0164438 a 0.0199647	0.000
Edad materna	0.0028417	0.0004528 a 0.0052306	0.020
Antecedente de madre con PE	-0.1187982	-0.1926031 a - 0.0449933	0.002
PE en embarazo previo	-0.0777149	-0.1438115 a - 0.0116184	0.021
IMC	-0.013281	0.0166122 a -0.0099498	0.000
Hipertensión crónica	-0.0971598	-0.1881275 a -0.006192	0.036
Lupus	-0.3028785	-0.4751303 a - 0.1306266	0.001
Embarazo espontáneo	0.1528317	0.044875 a 0.2607884	0.006
SOP	-0.1674356	-0.2743241 a - 0.0605472	0.002
Hipotiroidismo	-0.0967644	-0.1511538 a -0.042375	0.000
PAPP-A			
LCC	0.0167948	0.0148978 a 0.0186918	0.000
Antecedente de madre con PE	-0.1436826	-0.0635694 a - 0.2237958	0.000
IMC	-0.0249245	-0.0284483 a - 0.0214007	0.000
Embarazo espontáneo	0.1062828	-0.0106239 a 0.2231895	0.075
DM pregestacional	-0.1436834	-0.2229254 a - 0.0644415	0.000
Cardiopatía congénita materna	0.1843757	0.0418153 a 0.3269362	0.011
PE en embarazo previo	-0.1251034	-0.1956228 a -0.054584	0.001
SAAF	-0.4154002	-0.1731896 a - 0.6576108	0.001
SOP	-0.1519532	-0.2681128 a - 0.0357936	0.010
Hipotiroidismo	-0.0631615	-0.1219791 a - 0.0043438	0.035

β-hCG			
LCC	-0.0084857	-0.010745 a -0.0062264	0.000
Edad materna	0.0028245	-0.0002801 a 0.0059292	0.075
Primigesta	0.0805301	0.0352658 a 0.1257945	0.000
Antecedente de madre con PE	0.1433929	0.049866 a 0.2369198	0.003
DM pregestacional	-0.0955342	-0.1892998 a - 0.0017686	0.046
SOP	-0.1645921	-0.301931 a -0.0272532	0.019
Lupus	0.2162719	-0.0047304 a 0.4372741	0.055
IMC	-0.0128388	-0.0170955 a - 0.0085822	0.000
TN			
LCC	0.0068993	0.0059445 a 0.0078541	0.000
Edad materna	0.0013028	0.0000434 a 0.0025622	0.043
Hipotiroidismo	-0.0341097	-0.0634169 a - 0.0048024	0.023
Consumo de drogas	0.0799486	0.0134942 a 0.1464029	0.018
PE en embarazo previo	-0.0641362	-0.0989471 a - 0.0293253	0.000
Cardiopatía congénita materna	-0.1560682	-0.2270391 a - 0.0850973	0.000
IP-DV			
LCC	-0.0044986	-0.005455 a -0.0035422	0.000
Lupus	0.0934987	-0.0002299 a 0.1872273	0.051
Embarazo espontáneo	0.059805	0.0012911 a 0.1183189	0.045
PAM			
LCC	-0.0009572	-0.0013927 a - 0.0005217	0.000
Edad materna	0.0011036	0.0005117 a 0.0016955	0.000

Antecedente de madre con PE	0.0495424	0.0312255 a 0.0678594	0.000
Inducción de la ovulación	-0.0564726	-0.0972921 a - 0.0156532	0.007
PE en embarazo previo	0.0199104	0.0035109 a 0.0363098	0.017
Hipertensión crónica	0.0584021	0.0358292 a 0.0809749	0.000
IMC	0.0065834	0.0057563 a 0.0074106	0.000
SAAF	0.064553	0.0091927 a 0.1199133	0.022
SOP	-0.0226245	-0.0491098 a 0.0038609	0.094
Hipotiroidismo	-0.0200945	-0.033602 a -0.0065871	0.004
IP-AUt			
LCC	-0.0069069	-0.0083272 a - 0.0054867	0.000
Edad maternal	-0.0025385	-0.0044186 a - 0.0006584	0.008
Embarazo espontáneo	0.1015595	0.0143592 a 0.1887599	0.022
Antecedente de madre con PE	0.1071868	0.0480802 a 0.1662933	0.000
Cardiopatía congénita materna	0.1281771	0.0219021 a 0.2344521	0.018
Hipertensión crónica	0.0640479	-0.0081103 a 0.1362061	0.082
<p>PIGF: factor de crecimiento placentario; LCC: longitud cráneo-caudal; IC: intervalo de confianza; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; SOP: síndrome de ovario poliquístico; PAPP-A: proteína plasmática asociada al embarazo tipo a; DM: diabetes mellitus; SAAF: síndrome anticuerpos antifosfolípidos; β-hCG: fracción beta libre de la gonadotropina coriónica; TN: translucencia nucal; IP-DV: índice de pulsatilidad del ductus venoso; PAM: presión arterial media; IP-AUt: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas.</p>			

Propiedades de la distribución de los valores de los múltiplos de la mediana (MoM) de los biomarcadores de primer trimestre en embarazadas sin restricción del crecimiento.

La **figura 1** presenta un gráfico que representa los valores ultrasonográficos del feto en relación a la mediana, el percentil 5 y el percentil 95, expresados en MoM, durante el primer trimestre del embarazo en fetos sanos. Para la medida de la translucencia nucal (TN), se encontró una mediana de 1.00, con un percentil 5 de 0.69 y un percentil 95 de 1.44. En cuanto al índice de pulsatilidad del ducto venoso (IP-DV), se obtuvo una mediana de 1.00, con un percentil 5 de 0.71 y un percentil 95 de 1.31., respectivamente.

En la **figura 2**, se presentan los valores de MoM para los marcadores biofísicos en mujeres con fetos sin restricción del crecimiento, específicamente para la presión arterial media (PAM) y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IP-AUt). Se observó una mediana de 1.00, un percentil 5 de 0.85 y un percentil 95 de 1.18 para la PAM. En cuanto al IP-AUt, se obtuvieron valores de mediana, percentil 5 y percentil 95 de 1.00, 0.57 y 1.70, respectivamente.

La **figura 3** muestra los valores de MoM para los marcadores bioquímicos, como el factor de crecimiento placentario (PIGF), la proteína asociada al embarazo (PAPP-A) y la hormona gonadotropina coriónica humana libre (β -hCG), igualmente en embarazos sin restricción del crecimiento fetal. Los valores obtenidos fueron los siguientes: para PIGF, una mediana de 1.00, un percentil 5 de 0.49 y un percentil 95 de 1.91; para PAPP-A, una mediana de 1.00, un percentil 5 de 0.42 y un percentil 95 de 1.69; y para β -hCG, una mediana de 1.00, un percentil 5 de 0.44 y un percentil 95 de 1.44.

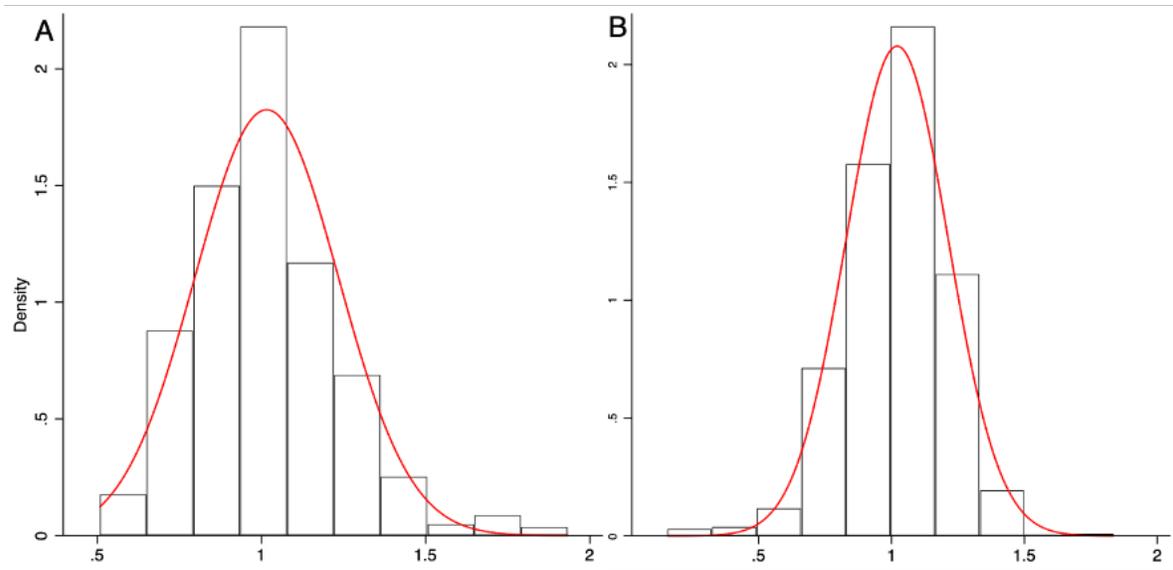


Figura 1. Distribución de los marcadores ultrasonográficos fetales en el grupo control. **A.** Translucencia nuchal (*TN*): mediana 1.00, p5 0.69, p95 1.44. **B.** Índice de pulsatilidad de ductus venoso (*IP-DV*): mediana 1.00, p5 0.71, p95 1.31.

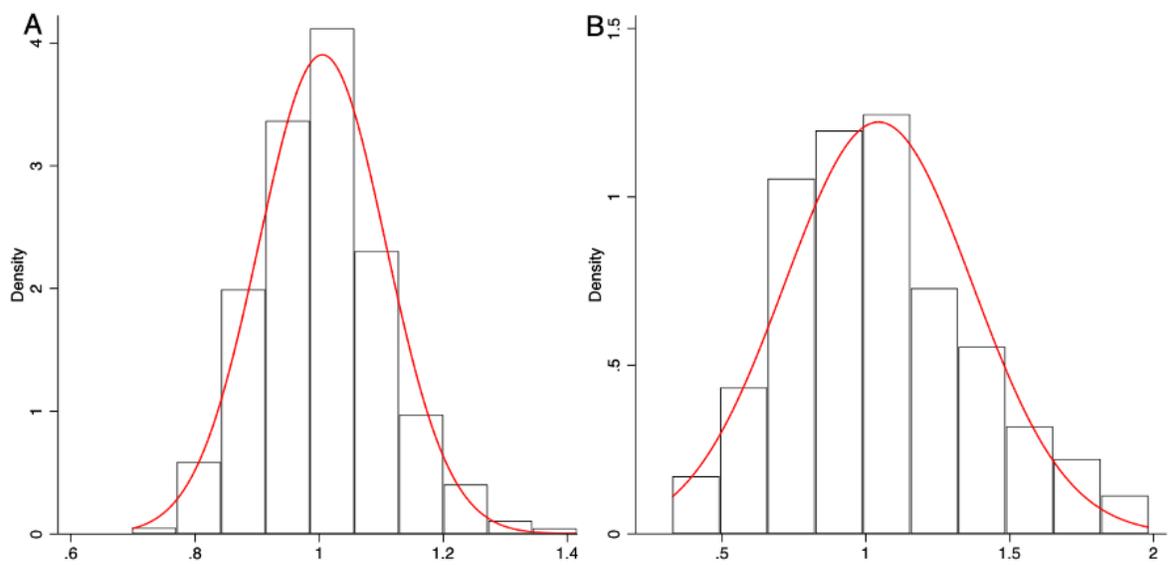


Figura 2. Distribución de los marcadores biofísicos maternos en el grupo control. **A.** Presión arterial media (*PAM*): mediana 1.00, p5 0.85, p95 1.18. **B.** Índice de pulsatilidad de arterias uterinas (*IP-AUt*): mediana 1.00, p5 0.57, p95 1.70.

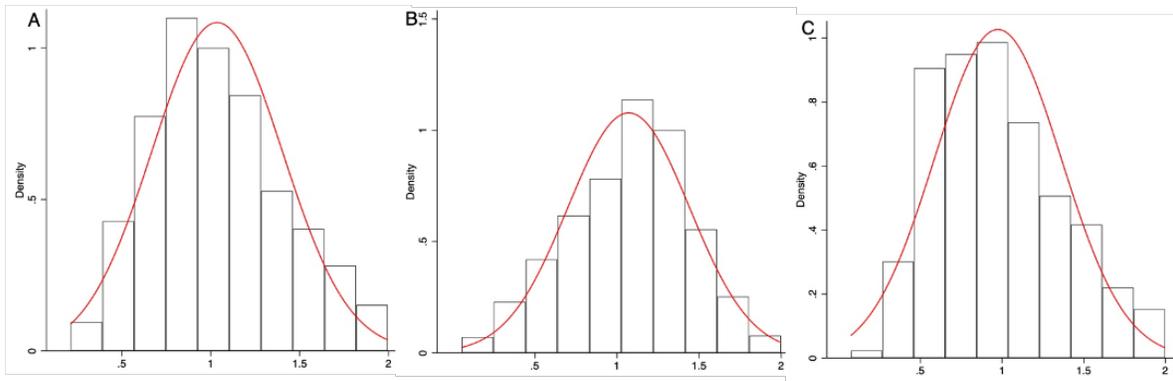


Figura 3. Distribución de los marcadores bioquímicos en el grupo control. **A.** factor de crecimiento placentario (*PIGF*): mediana 1.00, p5 0.49, p95 1.91. **B.** Proteína plasmática asociada al embarazo tipo A (*PAPP-A*): mediana 1.00, p5 0.42, p95 1.69. **C.** Fracción beta libre de gonadotropina coriónica (β -*hCG*): mediana 1.00, p5 0.44, p95 1.44.

Desarrollo del modelo para la predicción de restricción de crecimiento fetal.

Al obtener la distribución de cada biomarcador y ser normalizados a múltiplos de la mediana locales, el modelo de predicción se desarrolló utilizando redes elásticas, a través de un enfoque de aprendizaje automático. El conjunto de entrenamiento fue la entrada a una red neuronal artificial para predecir restricción del crecimiento frente a fetos sin restricción del crecimiento. Durante la validación cruzada, se construyeron 36 modelos de red elástica basados en los datos de entrenamiento en cada ejecución. Cada modelo contiene un subconjunto de características de entrada seleccionadas y regularizadas para una posterior validación cruzada. Se realizó un modelo de optimización de validación cruzada de 10 veces y se aplicó al conjunto de entrenamiento durante el proceso de modelado. Los resultados de este análisis mostraron que el antecedente de preeclampsia en embarazo previo, SAAF, diabetes mellitus pregestacional, así como los múltiplos de la mediana de *PIGF*, β -*hCG*, *IP-DV*, *IP-AU* y *PAM* fueron las variables de entrada más importantes para predecir restricción de crecimiento fetal (**Tabla 3**).

Tabla 3. Selección de variables mediante red elástica	
Variables	Selección lasso
Edad materna	X

Nuliparidad	X
IMC	X
Fumador	X
Consumo de alcohol	X
Otras drogas	X
Diabetes preexistente	✓
Hipertensión crónica	X
Lupus	X
Síndrome antifosfolípido	✓
Síndrome de ovario poliquístico	X
Hipotiroidismo	X
Enfermedad cardíaca congénita	X
PE en un embarazo anterior	✓
RCF en un embarazo anterior	X
Embarazo espontáneo	X
Inducción de la ovulación	X
FIV	X
PIGF MoM	✓
PAPP-A MoM	X
β -hCG MoM	✓
IP-DV MoM	✓
IP-AUt MoM	✓
PAM MoM	✓
<p>IMC: índice de masa corporal; PE: preeclampsia; RCF: restricción del crecimiento fetal; FIV: fertilización in vitro; PIGF: factor de crecimiento placentario; MoM: múltiplo de la mediana; PAPP-A: proteína plasmática asociada al embarazo tipo a; β-hCG: fracción beta libre de la gonadotropina coriónica; IP: índice de pulsatilidad; DV: ductus venoso; AUt: arteria uterina; PAM: presión arterial media.</p>	

Después de cincuenta interacciones que compararon el rendimiento del modelo de entrenamiento estable y óptimo, mostró un AUC de 0.750, 0.854 y 0.667 con una tasa de detección (TD) del 52.6%, 68.8% y 32.6% con un 10% de tasa de falsos positivos (TFP) para RCF antes de las 37 semanas de gestación, RCF temprana (antes de las 34 semanas de gestación) y restricción del crecimiento fetal a cualquier edad gestacional, respectivamente. El conjunto de validación se utilizó para ajustar hiperparámetros y maximizar el AUC; el modelo de validación mostró un AUC de 0.764 y 0.673 para RCF antes de las 37 semanas y RCF a cualquier edad gestacional, respectivamente, con una TD de 53.3% y 38.1%, con 10% de FP (**Tabla 4**). Con mejor rendimiento para la predicción de restricción del crecimiento fetal antes de la semana 34 con un AUC de 0.874 y una tasa de detección de 69.6% con 10% de FP (**Figura 4**).

Tabla 4. Desarrollo del modelo de red elástica para predicción de restricción del crecimiento fetal.		
	AUC (IC 95%)	TD 10% FP (IC 95%)
RCF <37 semanas		
Red elástica de entrenamiento	0.750 (0.654-0.845)	0.526 (0.368-0.684)
Red elástica de validación	0.764 (0.622-0.861)	0.533 (0.367-0.699)
RCF <34 semanas		
Red elástica de entrenamiento	0.854 (0.720-0.989)	0.688 (0.500-0.838)
Red elástica de validación	0.874 (0.731-0.992)	0.696 (0.521-0.864)
Cualquier RCF		
Red elástica de entrenamiento	0.667 (0.599-0.735)	0.326 (0.197-0.434)
Red elástica de validación	0.673 (0.522-0.763)	0.381 (0.236-0.433)
AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; TD: tasa de detección; FP: falsos positivos; RCF: restricción del crecimiento fetal		

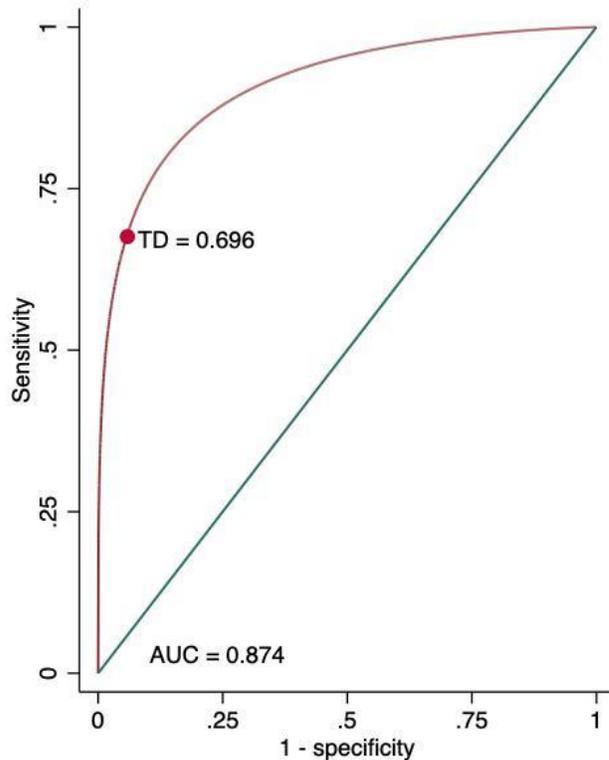


Figura 4. Curva ROC que muestra el rendimiento del modelo de red elástica para la predicción de restricción del crecimiento fetal temprana, con área bajo la curva (AUC) de 87.4% y detección de 69.6% con 10% de tasa de falsos positivos.

DISCUSIÓN

Principales hallazgos

Los hallazgos principales de este estudio fueron en primer lugar, que existen características maternas que influyen significativamente en la distribución de los valores para PIGF, β -hCG, PAPP-A, TN, DV, MAP y IP-AUt, similares a lo reportado en otros estudios^{15,21,22,23} y algunas características únicas para nuestra población como el antecedente síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, consumos de drogas como cocaína y heroína y cardiopatía congénita materna. En segundo lugar, la creación de MoMs utilizando estas nuevas distribuciones puede discriminar muy bien entre las mujeres que desarrollan restricción del crecimiento fetal. Y por último nuestro modelo de inteligencia artificial logró un rendimiento adecuado para la predicción de la restricción temprana del crecimiento fetal (AUC: 0.874; TD 69.6%).

Comparación con la literatura existente

Springer y colaboradores realizaron tamizaje combinado en 1930 pacientes midiendo la TN, β -hCG, PAPP-A y el IP-AUt. De éstos, los que tuvieron un resultado significativo asociado a RCF fueron PAPP-A e IP-AUt, 0.80 vs 1.15; $p < 0.001$ y 1.82 vs 1.56; $p = 0.01$ respectivamente. En relación a nuestro estudio el incremento de IP-AUt fue 1.98 vs 1.51; $p = 0.0001$, sin embargo, no obtuvimos un resultado significativo para la proteína A asociada al embarazo.²¹

Chen y cols. hicieron una revisión sistemática con meta análisis de cinco estudios evaluando la predicción de la relación sFlt-1/PIGF en la RCF con un umbral de relación sFlt-1/PIGF mayor a 33. La sensibilidad combinada (0.63, 95%CI= 0.54–0.71), especificidad (0.84, 95%CI= 0.83–0.85) y AUC= 0.8354 indicaron que dicha relación tiene un alto rendimiento de predicción para RCF,²² en nuestro trabajo incluimos únicamente PIGF, el cual resultó ser el marcador bioquímico más importante para el algoritmo de inteligencia artificial. Griffin y colaboradores analizaron las concentraciones de PIGF en 129 mujeres entre las semanas 20 a 34 de gestación observando que si dichos niveles se encuentran < 100 pg/mL tienen una sensibilidad del 93.2% (95% CI, 83.5 – 98.1%) y valor predictivo negativo del 89.7% (95% CI, 75.8 – 97.1%) para feto pequeños $< p3$.²³ En nuestro estudio comprobamos que la disminución de PIGF (16.38 vs 23.45; $p = 0.0001$) se asocia a RCF.

El ducto venoso proporciona sangre oxigenada al corazón y cerebro. Por eso Baran y cols. estudiaron el IP-DV de un total de 556 mujeres embarazadas. De estas mujeres 105 pacientes presentaron alteración del IP-DV (32 < 0.73 y 73 > 1.22) y en un total de 8 pacientes se diagnosticó RCF con una $p = 0.048$.²⁴ En nuestro estudio este parámetro no fue estadísticamente significativo como predictor de restricción del crecimiento.

Respecto a los diferentes modelos de predicción que existen, Graham y cols. realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte no seleccionada de 3008 embarazos únicos en los que se realizó tamizaje de primer trimestre entre 2010 y

2012 en Australia. Dicho modelo tuvo una tasa de detección del 15% (95% CI: 3.2–37.9) para aquellos nacidos antes de las 37 semanas y de 23.4% (95% CI: 16.1–30.7) para aquellos nacidos después de las 37 semanas.¹⁵ Así mismo Poon, Nicolaidis y cols. realizaron el modelo de predicción de la Fetal Medicine Foundation en el cual la tasa de detección para pequeños para edad gestacional temprana fue de 52%.²⁵ Finalmente Crovetto y cols. en el modelo de Clínic de Barcelona estudiaron a 9150 neonatos obteniendo una tasa de detección para RCF del 71.4%.²⁶ En comparación a nuestro estudio la tasa de detección para restricción temprana del crecimiento fetal en primer trimestre es del 69.6%. Con esto, nuestro algoritmo, basado en inteligencia artificial, normalizando cada biomarcador a nuestra población y utilizando un enfoque de aprendizaje automático con redes elásticas, ha demostrado una capacidad de detección superior a los modelos convencionales actuales. Por lo tanto, una vez validada en cohortes externas, podría emplearse como una calculadora de riesgo para restricción del crecimiento fetal utilizada en el primer trimestre.

Implicación Clínica

La importancia clínica de este estudio radica en la alta precisión alcanzada en la detección de restricción temprana del crecimiento fetal utilizando MoMs para biomarcadores estimados para nuestra población y un algoritmo de aprendizaje automático mediante inteligencia artificial. Si bien los modelos del primer trimestre desarrollados en otros países no logran predecir la restricción del crecimiento fetal en poblaciones diferentes a la de los modelos originales, incluyendo América Latina, nuestro algoritmo, diseñado con MoM locales, identificó una adecuada proporción de mujeres que desarrollaron restricción del crecimiento fetal antes de las 34 semanas de gestación.

Nuestros resultados indican que cada población debe desarrollar sus MoM para biomarcadores y obtener sus modelos de predicción, sin embargo, nuestro algoritmo podría ser utilizado en otras poblaciones de América Latina, ya que sus características son muy similares a las de México.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Como limitaciones de este estudio es que, en algunos lugares, no se cuenta con ultrasonidos de alta definición ni con operadores capacitados para realizar todos los marcadores necesarios, tanto los ultrasonográficos como los bioquímicos, durante el primer trimestre de embarazo. Esta situación también se aplica en todos los servicios de salud en México. Sin embargo, esta limitación podría representar un área de oportunidad para implementar, especialmente, el uso de PIGF como parte del estudio de primer trimestre en relación a la restricción del crecimiento fetal (RCF). Otra limitación es que este estudio es local, por lo que se requiere probar el modelo en estudios multicéntricos con cohortes de diferentes poblaciones.

Como fortalezas son que en el Instituto Nacional de Perinatología se cuenta con médicos capacitados que pueden realizar todas las medidas necesarias, así como con el equipo de laboratorio para realizar las determinaciones de los diferentes marcadores bioquímicos. Es importante destacar que esta cohorte se utilizó exclusivamente con fines de investigación, lo que ayuda a reducir el sesgo en los resultados obtenidos.

CONCLUSIÓN

La restricción de crecimiento fetal continúa siendo una de las principales causas de muerte fetal, neonatal y de parto pretérmino, por lo que se han implementado múltiples algoritmos para su detección de forma temprana. Utilizando nuevas herramientas, como inteligencia artificial a través de aprendizaje automático, nuestro estudio demuestra un alto rendimiento para predecir restricción temprana del crecimiento fetal empleando múltiples de la mediana desarrollados localmente para presión arterial media, índice de pulsatilidad de arterias uterinas y factor de crecimiento placentario incluyendo diferentes características maternas que los modelos desarrollados anteriormente. Nuestros resultados representan un paso importante para el diseño de algoritmos innovadores para una detección temprana de restricción del crecimiento fetal y con esto poder implementar una calculadora de riesgo aplicable a la población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hirsch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Mar; 152:3-57.
2. Woods L, Perez-Garcia V, Hemberger M. Regulation of Placental Development and Its Impact on Fetal Growth-New Insights from Mouse Models. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 27; 9:570.
3. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016 Jul 14; 10:67-83.
4. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):3977-87
5. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):4037-48.
6. Mark B Landon & Henry L Galan & Eric R. M. Jauniaux & Deborah A Driscoll & Vincenzo Berghella & William A Grobman & Sarah J Kilpatrick & Alison G Cahill. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 8th edition. Ed. ELSEVIER. 2020.
7. Illsley NP, Baumann MU. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Feb 1;1866(2):165359.
8. Avagliano L, Garò C, Marconi AM. Placental amino acids transport in intrauterine growth restriction. *J Pregnancy*. 2012; 2012:972562.
9. James-Allan LB, Arbet J, Teal SB, Powell TL, Jansson T. Insulin Stimulates GLUT4 Trafficking to the Syncytiotrophoblast Basal Plasma Membrane in the Human Placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Sep 1;104(9):4225-4238.
10. 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.
11. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Aug;56(2):298-312.
12. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, Vatish M. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Feb;61(2):168-180.

13. Uysal F, Coşar E, Yücesoy K, Gencer M, Cevizci S, Güngör A, Hacivelioglu S, Uysal A. Is there any relationship between adverse pregnancy outcome and first trimester nuchal translucency measurements in normal karyotype fetuses? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Mar;28(5):531-4.
14. Blitz MJ, Rochelson B, Vohra N. Maternal Serum Analytes as Predictors of Fetal Growth Restriction with Different Degrees of Placental Vascular Dysfunction. *Clin Lab Med.* 2016 Jun;36(2):353-67.
15. Graham K, Park F, McLennan A, Pelosi M, Williams P, Poon LC, Hyett J. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Oct;59(5):670-676.
16. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Villafan-Bernal JR, Orozco-Guzman LE, Solis-Paredes JM, Estrada-Gutierrez G, Martinez-Cisneros RA, Mateu-Rogell P, Acevedo-Gallegos S, Martinez-Portilla RJ. Effects of maternal characteristics and medical history on first trimester biomarkers for preeclampsia. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jan 24; 10:1050923.
17. Kononenko I. Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective. *Artif Intell Med.* 2001 Aug;23(1):89-109.
18. MacEachern SJ, Forkert ND. Machine learning for precision medicine. *Genome.* 2021 Apr;64(4):416-425.
19. F. Figueras, L. Gómez, E. Eixarch, C. Paules, Mazarico, M. Pérez, Meler E, Peguero A, E. Gratacós. Defectos del crecimiento fetal. *Hospital Clínic.* 2019.
20. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4): B2-B17
21. Springer S, Worda K, Franz M, Karner E, Krampfl-Bettelheim E, Worda C. Fetal Growth Restriction Is Associated with Pregnancy Associated Plasma Protein A and Uterine Artery Doppler in First Trimester. *J Clin Med.* 2023 Mar 26;12(7):2502.
22. Chen W, Wei Q, Liang Q, Song S, Li J. Diagnostic capacity of sFlt-1/PIGF ratio in fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Placenta.* 2022 Sep; 127:37-42.
23. Griffin M, Seed PT, Duckworth S, North R, Myers J, Mackillop L, Simpson N, Waugh J, Anumba D, Kenny LC, Redman CWG, Shennan AH, Chappell LC. Predicting delivery of a small-for-gestational-age infant and adverse perinatal outcome in women with suspected pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Mar;51(3):387-395.
24. Yılmaz Baran Ş, Kalaycı H, Doğan Durdağ G, Yetkinel S, Arslan A, Bulgan Kılıçdağ E. Does abnormal ductus venosus pulsatility index at the first-trimester effect on adverse pregnancy outcomes? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Nov;49(9):101851.

25. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):16-27.

26. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio 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.