



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Marcadores bioquímicos de cromosomopatía, pregnancy associated plasma proteína-A y fracción β de hormona gonadotropina coriónica humana, como predictores de alteraciones del crecimiento fetal

Esther Pérez Carbajo^{a,*}, Tirso Pérez Medina^b, Cristina Martínez Payo^b,
Enrique Iglesias Goy^b, Monserrat Gonzalez Rodríguez^a y Juan Miguel Rodríguez Candia^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 2 de julio de 2012; aceptado el 1 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 16 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Cribado prenatal
cromosomopatía;
Proteína plasmática
asociada al embarazo
tipo A;
Fracción β de hormona
gonadotropina coriónica
humana;
Bajo peso al nacer

KEYWORDS

First-trimester
screening;
Pregnancy associated
plasma protein A;

Resumen

Objetivo: El principal objetivo de nuestro estudio es analizar la posible relación entre marcadores de cromosomopatía del primer trimestre, proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) y fracción β de la hormona gonadotropina coriónica y bajo peso al nacer.

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo incluyendo a pacientes que participaron en el cribado combinado para cromosomopatías realizado en el primer trimestre. Se calcularon para cada variable principal los percentiles 1 y 5 de nuestra población. Se utilizó la prueba de independencia de la chi al cuadrado para valorar la relación entre las diferentes variables.

Resultados: Se incluyó en el estudio a 987 pacientes. Se registraron 3 muertes fetales anteparto (0,3%) y 10 abortos tardíos (1%). De los 974 RN vivos, 84 presentaron un peso < percentil (p) 10 (8,5%) y 21 (2,1%) un peso < p3. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre bajos niveles séricos maternos de PAPP-A y bajo peso al nacer.

Conclusión: Los datos de nuestro estudio demuestran que los marcadores bioquímicos del cribado para cromosomopatía también predicen bajo peso al nacer, pudiendo aplicarse en la práctica clínica en la detección precoz y manejo de esta afección.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biochemical markers of chromosomal diseases; pregnancy associated plasma protein-A and β -human chorionic gonadotropin as predictors of foetal growth anomalies

Abstract

Objective: The principal aim of this study was to analyze the possible association between prenatal biochemical markers used in prenatal screening for aneuploidy, (pregnancy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estherpcarbajo@hotmail.com (E. Pérez Carbajo).

Beta-human chorionic
gonadotropin;
Low birth weight

associated plasma protein A [PAPP-A] and beta-human chorionic gonadotropin) and low birth weight.

Methods: We performed a retrospective cohort study of patients who underwent first trimester screening for aneuploidies. The first and fifth percentiles in our population were calculated for each main variable. We used the chi-square test to assess the relationship between the distinct variables.

Results: A total of 987 patients were included. There were three stillbirths (0.3%) and 10 midtrimester miscarriages (1%). Of 974 live births, body weight was under the 10th percentile (p) in 84 (8.5%) and was under the third percentile in 21 (2.1%). There was a statistically significant association between low maternal serum PAPP-A and low birth weight.

Conclusion: Our results demonstrate that the biochemical markers used in prenatal screening for aneuploidy also predict low birth weight and can be used in clinical practice to provide an early diagnosis and improve the management of this entity.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las alteraciones del crecimiento intrauterino constituyen una enfermedad obstétrica con importantes repercusiones en la morbilidad y la mortalidad perinatal, sabiéndose que es un factor que aparece en un cuarto de las muertes fetales anteparto. El conocimiento de los serios riesgos asociados al retraso de crecimiento intrauterino ha hecho que se sitúe en una posición de preminencia a la hora del diagnóstico entre los obstetras y perinatólogos, evolucionando de forma significativa la ecografía como método de diagnóstico y como método fundamental para el control de esta afección.

El diagnóstico de este proceso patológico se realiza cuando ya está instaurado. Por ello, un gran reto para los obstetras modernos ha sido encontrar el método adecuado que nos permita conocer los fetos de riesgo y realizar un seguimiento más estrecho.

Se han propuesto numerosas técnicas, como el Doppler de las arterias uterinas, que ha demostrado una elevada efectividad. El uso de los marcadores bioquímicos PAPP-A y β -hCG ha sido sugerido por numerosos estudios, que han encontrado una relación entre sus bajos niveles y un mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino.

El objetivo principal de nuestro estudio fue valorar la relación entre los niveles de PAPP-A y β -hCG por debajo del percentil 1 y 5 con bajo peso al nacer. Como objetivos secundarios, valoramos también si existe una relación entre PAPP-A y β -hCG por debajo del percentil 1 y 5, y malos resultados obstétricos como aborto tardío y muerte fetal anteparto. Además, hemos analizado si existe relación entre las características maternas (edad, hábito tabáquico, diabetes, hipertensión crónica y preeclampsia) y las alteraciones de crecimiento fetal.

Métodos

Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo incluyendo a pacientes que participaron en el cribado combinado para cromosomopatías realizado en el primer trimestre desde junio del 2009 hasta diciembre del 2009, ambos meses incluidos, y que finalizaron su gestación en nuestro centro.

El cribado combinado en nuestro centro sigue las pautas de la *Fetal Medicine Foundation*. Se realiza el cribado

combinando datos ecográficos, como la translucencia nuchal y la longitud craneo-raquí (CRL), con marcadores bioquímicos (PAPP-A y β -hCG) y características maternas (edad, peso, altura, tabaco, diabetes, gestación espontánea o mediante técnicas de reproducción asistida).

La extracción de la muestra sanguínea para la determinación de los parámetros bioquímicos (PAPP-A y β -hCG) se realiza generalmente entre la semana 9 y 11 de gestación, siendo posible pero menos recomendable realizarlo hasta la semana 13 + 6. Los niveles plasmáticos de PAPP-A y β -hCG utilizados en el estudio fueron los niveles corregidos con las características maternas, convertidos a múltiplos de la mediana (MoM). El estudio ecográfico se realizó entre las semanas 11-14 (CRL entre 45 y 84 mm) por ser el período válido para el cribado combinado de cromosomopatías. El cribado combinado se realizó incluyendo todos los datos en el programa PRISCA, que proporcionó el riesgo combinado de cromosomopatía para cada paciente.

Se excluyeron de nuestro estudio las gestaciones múltiples, las pacientes que no cumplieron los criterios para la realización del cribado, la presencia de cromosomopatía y las gestaciones que no finalizaron en nuestro centro.

Los criterios utilizados para definir alteraciones del crecimiento intrauterino son los recomendados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Se define pequeño para edad gestacional aquel con un peso inferior al percentil 10. El crecimiento intrauterino restringido (CIR) se presenta cuando se altera la función placentaria, manifestándose con la alteración del Doppler de la arteria umbilical o mediante la reducción de la velocidad de crecimiento. Para la determinación del percentil de peso del recién nacido (RN) en función de su edad gestacional se han utilizado las curvas españolas, por su mayor similitud con la distribución de peso de nuestra población. Se dividieron en 2 grupos, RN con peso menor de percentil 3 y de percentil 10.

Para este estudio se analizaron los niveles de PAPP-A y β -hCG corregidos y expresados en MoM (múltiplos de la mediana). Se calcularon para cada variable los percentiles 1 y 5 de nuestra población. También se registraron las características maternas, como la edad, el hábito tabáquico, la diabetes, la hipertensión crónica o la preeclampsia. Los criterios para definir estas enfermedades se han basado en los criterios de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Los datos de las pacientes se recogieron en una tabla del programa Excel del sistema operativo Microsoft Windows XP y posteriormente fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS. En el análisis estadístico de los datos cuantitativos se calcularon parámetros descriptivos estándar: media, mediana desviación típica y rango de cada variable. Para valorar la relación entre las diferentes variables hemos utilizado la prueba de independencia de la chi al cuadrado, comparando la variable resultado (bajo peso al nacer) con las variables principales (PAPP-A y β -hCG) y las covariables. Asimismo se calculó el riesgo relativo (RR) para cada variable principal.

Resultados

De las 1.263 pacientes que participaron en el cribado bioquímico, solo cumplieron los criterios de inclusión en el estudio 987 (78,1%). De las 276 pacientes excluidas (21,9%), 21 fueron embarazos múltiples (7,06%), 5 fueron diagnosticadas de cromosopatía (1,8%) y el resto, 250 pacientes, dio a luz fuera de nuestro de centro (91,14%), por lo tanto no teníamos los datos disponibles.

La edad media de las pacientes a estudio fue 31,5 años (rango 17-45). La edad media en los grupos problema a estudio (RN de bajo peso, muerte fetal anteparto y aborto tardío) fue, respectivamente, de 31,14, 33 y 30,90 años.

La media de los niveles de PAPP-A en la población a estudio fue $1,07 \pm 0,7$ MoM. La media de los niveles de PAPP-A en el grupo de pacientes con RN de bajo peso al nacer, con percentil peso menor 10, fue $0,82 \pm 0,51$ MoM y con percentil peso menor de 3 fue $0,69 \pm 0,3$ MoM.

La media de β -hCG en la población a estudio fue $1,18 \pm 0,78$ MoM. La media en el grupo de RN menor de percentil 10 fue $0,94 \pm 0,6$ MoM y con percentil menor de 3 fue $0,9 \pm 0,7$ MoM.

Se calcularon los percentiles 1 y 5 de PAPP-A y β -hCG para nuestra población (tabla 1).

De las 987 pacientes, 914 pacientes (92,6%) dieron a luz a RN a término y 60 (6,1%) a un RN pretérmino. Se registraron 3 muertes fetales anteparto (0,3%) y 10 abortos tardíos (1%).

De los 974 RN vivos, 84 RN presentaron un peso menor al percentil 10 (8,5%) y 21 presentaron un extremado bajo peso al nacer, peso menor del percentil 3 (2,1%).

Dada la importancia de los RN con muy bajo peso al nacer, también hemos calculado su distribución en función de los diferentes grupos de edad organizados. La distribución es semejante a la de los RN < percentil 10, resaltando únicamente un porcentaje ligeramente mayor de RN < percentil 3 en pacientes de más de 40 años (4,2%).

Se han estudiado también la distribución de las covariables en la población a estudio (fumadora, diabetes, hipertensión arterial crónica y preeclampsia, respectivamente).

El 12,7% de la población a estudio era fumadora, el 6,4% era diabética (pregestacional o gestacional), el 1,4% presentó hipertensión crónica y un 3,2% cumplió criterios de preeclampsia.

El objetivo principal de estudio es estudiar la relación entre niveles bajos de PAPP-A y β -hCG y bajo peso al nacer.

La relación entre PAPP-A menor del percentil 5 (0,39 MoM) y bajo peso al nacer ha resultado estadísticamente significativa tanto para los RN con peso < percentil 10 como para los RN con peso < percentil 3. En el primer grupo con un valor de significación de 0,00 y un RR 3,046 (IC del 95%, 1,739-5,33) y en el segundo grupo con un valor de significación de 0,02 y un RR 4,757 (IC del 95%, 1,66-13,5).

Los niveles de PAPP-A < percentil 1 (0,26 MoM) también se relacionan de forma estadísticamente significativa con bajo peso al nacer para ambos grupos, con un valor de significación del 0,03 para RN con peso < percentil 10 y un RR 4,481 (IC del 95%, 1,789-11,229) y con un valor de significación de 0,00 para RN con peso < percentil 3 y con RR 12,737 (IC del 95%, 3,5-45,8).

En nuestro estudio, sí hemos encontrado relación entre la β -hCG menor del percentil 5 y bajo peso al nacer, y la relación ha resultado estadísticamente significativa para los 2 grupos de bajo peso, obteniendo un valor de significación de 0,02 y un RR 2,61 (IC del 95%, 1,44-4,7) para RN < percentil 10 y un valor de significación de 0,00 y un RR 7,73 (IC del 95%, 3,1-19) para RN < percentil 3.

Sin embargo, aunque existe una fuerte relación, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre β -hCG < percentil 1 y bajo peso al nacer en ninguno de los 2 grupos. En el grupo de RN con peso < percentil 10 se obtuvo un valor de significación de 0,098 y un RR 2,95 (IC del 95%, 0,8-9,9) y entre los RN con peso < percentil 3 con un valor de significación de 0,673 y RR 1, no significativo (tabla 2).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre niveles de β -hCG < percentil 1 y malos resultados obstétricos, sin diferenciar entre bajo peso al nacer, aborto tardío y muerte fetal anteparto, con una valor de significación de 0,01 y un RR 9,05 (IC del 95%, 1,31-62,4).

También hemos analizado la relación entre las diferentes covariables y nuestra variable a estudio, el bajo peso al nacer.

No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre el hábito tabáquico y la diabetes (pregestacional o gestacional) con el bajo peso al nacer ni en el grupo de RN con peso < percentil 3 ni en el grupo de RN con peso < percentil 10.

Aunque sí existe una fuerte relación entre la hipertensión crónica y el bajo peso al nacer, no hemos obtenido resultados estadísticamente significativos para ninguno de los 2 subgrupos de estudio.

En el caso de la preeclampsia, sí hemos encontrado una relación estadísticamente significativa para los 2 grupos de bajo peso, con un valor de significación de 0,031 para RN con peso < percentil 10 y 0,03 para RN con peso < percentil 3.

También hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el bajo peso al nacer y la acidosis posparto (pH posparto < 7,20), con un valor de significación de 0,02.

Discusión

El retraso de crecimiento intrauterino es una afección obstétrica con importantes repercusiones en la morbilidad y la

Tabla 1 Percentil 1 y 5 para PAPP-A y β -hCG para nuestra población

	PAPP-A MoM	β -hCG MoM
Percentil 1	0,26	0,22
Percentil 5	0,39	0,34

Tabla 2 Relación de percentil 1 y 5 de PAPP-A y β -hCG con bajo peso al nacer (menor de percentil 3 y percentil 10)

MoM	Percentil peso	Total (n)	Riesgo relativo
PAPP-A			
< p5	< p3	4 (4/46)	RR 4,757, IC del 95%, 1,66-13,5
	> p3	42 (42/46)	
	< p10	11 (11/46)	RR 3,046, IC del 95%, 1,739-5,33)
	> p10	35 (35/46)	
< p1	< p3	2 (2/8)	RR 12,737, IC del 95%, 3,5-45,8)
	> p3	6 (6/8)	
	< p10	3 (3/8)	RR 4,481, IC del 95%, 1,789-11,229)
	> p10	5 (5/8)	
β-hCG			
< p5	< p3	6 (6/47)	RR 7,73, IC del 95%, 3,1-19
	> p3	41 (41/47)	
	< p10	10 (10/47)	RR 2,61, IC del 95%, 1,44-4,7
	> p10	37 (37/47)	
< p1	< p3	0 (0/8)	RR 1
	> p3	8 (8/8)	
	< p10	2 (2/8)	RR 2,95, IC del 95%, 0,8-9,9
	> p10	6 (6/8)	

mortalidad perinatal. Las causas pueden ser múltiples, pero la piedra angular es la disfunción placentaria que no permite el correcto aporte de nutrientes al feto para su desarrollo.

El cribado ecográfico mediante el estudio de la onda velocidad de flujo de la arteria uterina ha demostrado ser el mejor predictor ecográfico de restricción de crecimiento intrauterino; sin embargo, el cribado bioquímico no está tan sistematizado con el estudio Doppler de las arterias uterinas. El momento óptimo para el estudio de las arterias uterinas es la 23.^a semana, incrementado su sensibilidad a medida que progresa la gestación. Si se asocia a preeclampsia y para aquellos CIR con parto más pretérmino, la sensibilidad se sitúa entre el 21-56% para el CIR aislado, incrementándose al 70% en los casos en los que se asocia prematuridad y hasta un 93% si se asocia a preeclampsia. En el primer trimestre, la sensibilidad del Doppler de las arterias es mucho menor, siendo en torno a un 30% para los casos de CIR que parieron antes de la semana 32¹.

El cribado combinado de primer trimestre que combina datos ecográficos y marcadores bioquímicos (β -hCG y PAPP-A) aporta un método de cribado no invasivo muy efectivo para el diagnóstico precoz de cromosomopatías.

Un número creciente de estudios relacionan niveles maternos bajos de PAPP-A, y en menor medida de la β -hCG, con malos resultados obstétricos²⁻⁷. A partir de esta teoría, uno de los grandes retos de la obstetricia es buscar un método de cribado precoz para el retraso de crecimiento intrauterino ya en el primer trimestre de gestación. La idea es que las gestaciones que vayan a desarrollar esta afección ya son anormales desde el inicio de la gestación debido a una placentación anómala, que se puede manifestar por la alteración de los niveles de β -hCG y PAPP-A.

Durante todo el embarazo, el sistema relacionado con el factor de crecimiento insulínico (insulin-like growth factor [IGF]) está envuelto en el crecimiento y desarrollo fetal. El IGF-I y el IGF-II son 2 pequeños péptidos, similares a la insulina, que tienen una acción metabólica, mitogénica y diferenciadora en un amplio rango de tejidos, incluyendo la

placenta. Ambos se unen a uno de los 6 tipos de proteínas ligadoras de IGF (insulin-like growth factor binding proteína [IGFBP]), presentes a nivel plasmático y que son capaces de modular la acción de estos péptidos. Las IGFBP son capaces de modular las acciones del IGF mediante diferentes mecanismos, como el cambio de su vida media, el transporte y la localización del IGF en diferentes tejidos. La unión de la IGFBP y el IGF bloquea y disminuye la biodisponibilidad del mismo⁸⁻¹⁰. En 1999, Lawrence et al.¹¹ aislaron en fibroblastos humanos una proteasa específica dependiente del complejo IGF-IGFBP-4, que fue identificada como PAPP-A. La acción proteolítica de la PAPP-A sobre la IGFBP modifica de forma importante el mecanismo de desarrollo tisular, favoreciendo la acción del IGF y, por tanto, el crecimiento del tejido.

Para un correcto desarrollo de la gestación se requiere un entendimiento y un desarrollo sincrónico entre el endometrio materno y el tejido embrionario. La PAPP-A es una glucoproteína de la familia de las metaloproteinasas que se expresa a nivel del sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto extravascular y las células estromales del endometrio decidualizado. Durante etapas tempranas de la gestación se ha detectado a nivel plasmático materno niveles elevados de PAPP-A y actividad proteolítica del IGFBP-4, aunque no se ha llegado a desvelar el lugar de producción de dicha proteasa. En 2002 Giudice et al.¹² identificaron la proteasa específica de IGF-II-IGFBP-4 en el trofoblasto y en las células estromales del endometrio decidualizado materno.

En resumen, niveles plasmáticos maternos normales o elevados de PAPP-A se relacionan con una mayor proteólisis y destrucción de IGFBP-4 y 5, aumentando el nivel de IGF libre y, por tanto, la estimulación del crecimiento fetal. Sin embargo, niveles disminuidos de PAPP-A se asocian a una menor actividad proteolítica sobre el IGFBP, disminuyendo el nivel de IGF libre y su actividad anabólica sobre los tejidos fetales.

El objetivo de analizar los niveles de PAPP-A y β -hCG para determinar los fetos con mayor riesgo de afección de crecimiento intrauterino es que pueden ser marcadores de una

implantación placentaria anómala que conlleve al retraso de crecimiento.

El uso potencial de la PAPP-A para este propósito fue propuesto hace más de 20 años por Westergaard et al.¹³, que concluyeron que la medición de los niveles de PAPP-A podía ser útil para prevenir los abortos tardíos en aquellas mujeres que presentaban niveles de PAPP-A menores al percentil 10 y feto vivo en ecografía del primer trimestre. Desde entonces, una amplia variedad de estudios han intentado demostrar esta relación, combinando también otros factores valorados en el primer trimestre, como la β -hCG, la translucencia nuchal o el CRL.

Los datos de nuestro estudio demuestran que los marcadores de aneuploidía utilizados en el primer trimestre también predicen bajo peso al nacer, demostrando que existe una relación estadísticamente significativa entre niveles bajos de PAPP-A y β -hCG y bajo peso al nacer.

En nuestro estudio, calculamos los percentiles 1 y 5 para ambos marcadores obteniendo 0,25 MoM y 0,39 MoM para la PAPP-A, y 0,22 MoM y 0,34 MoM para la β -hCG. El percentil 5 calculado para nuestra población fue menor que en otros estudios. Spencer et al.¹⁴ establecieron su percentil 5 de PAPP-A en 0,415 MoM y el de β -hCG en 0,41 MoM, en un estudio realizado en el Reino Unido en el que incluyeron a 54.722 pacientes. Krantz et al.¹⁵ establecieron su percentil 5 de PAPP-A en 0,44 MoM y el β -hCG en 0,37 MoM, en un estudio realizado en Estados Unidos en el que incluyeron a 8.514 pacientes.

La relación entre los percentiles 1 y 5 de ambos marcadores y el bajo peso al nacer, tanto para percentil de peso menor de 3 como menor de 10, ha resultado estadísticamente significativa, confirmando las teorías propuestas por otros estudios.

Dado que existen múltiples factores que pueden influir también en la placentación anómala que provoca las alteraciones del crecimiento, hemos analizado también diferentes características maternas que pueden influir en esta afección.

El hábito tabáquico, debido a la vasoconstricción que produce en la circulación placentaria por la nicotina, siempre ha sido relacionado con las alteraciones de crecimiento intrauterino. Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa ni con el RN con percentil menor de 3 ni con el de percentil menor de 10, aunque sí hemos observado una relación importante con este último grupo. Goetzinger et al.¹⁶ tampoco encontraron relación estadísticamente significativa entre el hábito tabáquico y el bajo peso, con un riesgo relativo de 1,3.

La diabetes se asocia generalmente a fetos macrosómicos; sin embargo, también se pueden producir retrasos de crecimiento asociados a vasculopatía diabética. Tampoco con esta variable hemos encontrado relación estadísticamente significativa.

Otra afección que se asocia con retraso de crecimiento intrauterino son los estados hipertensivos del embarazo. En nuestro estudio, hemos separado a las hipertensas crónicas de las pacientes con preeclampsia. En el primer grupo no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa con el bajo peso al nacer. Sin embargo, sí hemos encontrado una relación estadísticamente significativa con la preeclampsia, en ambos grupo de bajo peso. De hecho, existen numerosos estudios que asocian bajos niveles de

PAPP-A con riesgo de desarrollo de preeclampsia en el final del embarazo. Las líneas de estudio sobre esta asociación intentan demostrar la utilidad de este marcador también como predictor precoz de preeclampsia. También hay que tener presente que las pacientes que desarrollan preeclampsia tienen mayor riesgo de presentar un crecimiento intrauterino restringido tan solo por desarrollar esta enfermedad, por lo tanto, esta variable puede constituir un factor de confusión.

Todas las covariables a estudio son características maternas que influyen en el desarrollo de la gestación, excepto el pH posparto. Con esta variable pretendemos encontrar una relación entre el bajo peso al nacer y peores resultados posparto. El pH posparto nos indica el estado ácido-base del RN al nacer, pero no necesariamente predice la evolución posnatal de esos RN. Demostrar la relación con el bajo peso intenta valorar si existe más sufrimiento fetal en estos fetos con déficit de crecimiento que en fetos con crecimiento normal. Parece que existe una relación estadísticamente significativa entre el bajo peso al nacer y un pH menor de 7,20, que refleja acidosis neonatal. Como limitaciones de esta relación, hemos agrupado en el mismo grupo a todos los pH menores que representan como mínimo acidosis moderada, no realizando análisis por separado con pH menores que representan mayores grados de acidosis y, por tanto, de sufrimiento fetal y peor pronóstico neonatal.

Las limitaciones de nuestro estudio se deben sobre todo al análisis estadístico básico, que relaciona las variables a estudio pero no elimina factores de confusión que pueden interferir en esta relación.

Numerosos estudios publicados hasta el momento ya han demostrado esta asociación.

Krantz et al., en su estudio con 8.514 gestaciones, encontraron un alto valor predictivo positivo (24%) de los niveles de PAPP-A por debajo del percentil 1. Estos resultados demuestran que pacientes con niveles extremadamente bajos de PAPP-A deben ser consideradas pacientes con un riesgo muy elevado de retraso de crecimiento intrauterino. En este estudio, el aumento del punto de corte hasta el percentil 5 de PAPP-A aumenta el número de casos de CIR, pero disminuye el valor predictivo positivo (14%). También encontraron una asociación significativa entre niveles bajos de PAPP-A y parto pretérmino.

En el estudio realizado por Goetzinger et al., en 2009, se encontraron una asociación estadísticamente significativa entre bajo peso al nacer y una PAPP-A menor del percentil 5 y 10, y origen afroamericano. No encontraron asociación estadísticamente significativa con niveles de β -hCG elevados, pero con la asociación del PAPP-A menor de percentil 5 y β -hCG superior al percentil 90 (2,31), la sensibilidad (66,7%) y la especificidad (93,2%) eran bastante altas. Al contrario que el resto de los estudios, Goetzinger et al. encontraron una asociación positiva entre niveles de β -hCG superiores al percentil 90 y retraso de crecimiento intrauterino. Entre otros, Smith et al.¹⁷, Spencer et al. y Krantz et al. encontraron una asociación entre niveles bajos de β -hCG y CIR, pero esta asociación no resultó estadísticamente significativa.

En nuestro estudio, sí encontramos una asociación estadísticamente significativa entre β -hCG menor del percentil 5 y bajo peso al nacer, pero no entre β -hCG menor del percentil 1 y bajo peso al nacer. Quizás el bajo número de

pacientes con β -hCG menor del percentil 1 es muy pequeño como para resultar significativo.

El principal objetivo de nuestro estudio es analizar si en nuestra población también existe una relación estadísticamente significativa entre los niveles bajos de PAPP-A y β -hCG y RN con bajo peso al nacer y también analizar la relación entre variables que pueden influir en el crecimiento fetal y su relación con RN de bajo peso al nacer.

El próximo paso en nuestro estudio será aumentar la muestra a estudio y aplicar estudios estadísticos más avanzados que nos permitan conocer no solo si existe o no relación, sino también conocer su grado de relación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este estudio ha sido realizado en Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda durante mi período de formación y agradezco a todos mis compañeros su ayuda, buenos consejos y buenos momentos vividos. La continuación de este trabajo la he realizado con mis nuevos compañeros de Hospital Infanta Elena, a los que agradezco su ilusión diaria y su apoyo constante.

Bibliografía

1. Protocolo crecimiento intrauterino restringido. 2009. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología.
2. Kirkegaard T, Henriksen B, Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free B-hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:341–7.
3. Habayeb O, Daemen A, Timmerman D, De Moor B, Hackett GA, Bourne T, et al. The relationship between first trimester fetal growth, pregnancy-associated plasma protein A levels and birth-weight. *Prenat Diagn.* 2010;10:1002.
4. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associates plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2009;29:1244–8.
5. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;31:10–41.
6. Suzuki K, Sata F, Yamada H, Saijo Y, Tsuruga N, Minakami H, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2005;70:99–108.
7. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:438–42.
8. Oh Y, Muller HL, Pham H, Rosenfeld RG. Demonstration of receptors for insulin-like growth factor binding protein-3 on Hs578 T human breast cancer cells. *J Biol Chem.* 1993;268:26045–8.
9. Andress DL. Heparin modulates the binding of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-5 to a membrane protein in osteoblastic cells. *J Biol Chem.* 1995;270:28289–96.
10. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn.* 2007;27:264–71.
11. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF protein-4 protease secreted by human fibroblast is pregnancy associated-plasma protein A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:3149–53.
12. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun L, et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed implantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2359–66.
13. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinkas JG, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145:67–9.
14. Spencer S, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides H. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:637L 647.
15. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallaban TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-B, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1452–8.
16. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:412–6.
17. Smith GCS, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein in prediction of adverse. *Prog Obstet Gynecol.* 2006;107:161–6.