

Ramon Armengol Naranjo

**RELACIÓ ENTRE NIVELLS SÈRICS DE PAPP-A I β -hCG
EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓ AMB LA
RESTRICCIÓ DEL CREIXEMENT FETAL**

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit pel Dr. Pere Cavallé Busquets

Grau de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Reus

2022

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: Medicina

NOM DE L'ALUMNE: Ramon Armengol Marango

TÍTOL DEL TREBALL: Relació entre nivells sèrics de PAPP-A i β -HCG en el primer trimestre de la gestació amb la restricció del creixement fetal.

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
<u>Comentaris del tutor si s'escau</u>	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	10

AVALUACIÓ:

FAVORABLE

NO FAVORABLE

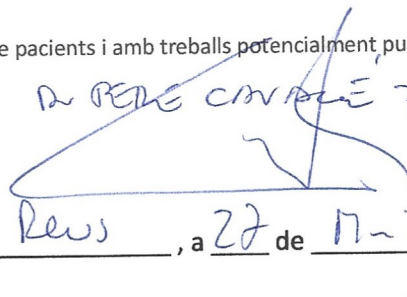
AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI

NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:**

Dr. PÈRE CORDA BUSQUETS

 Reus, a 27 de Maj de 2022

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

Resumen

Objectiu: Determinar la existència d'una relació entre els nivells plasmàtics de proteïna A associada a la gestació (PAPP-A) i de β -hCG expressades en múltiples de la mitjana (MoM) amb la restricció de creixement fetal (RCF), ja de forma independent o associats a altres paràmetres clínics. Valorar quins valors serien capaços de predir aquelles gestacions amb risc de desenvolupar RCF.

Material i mètode: Estudi longitudinal, observacional de casos i controls. Els criteris d'inclusió comprenen gestacions úniques controlades en els Serveis d'Obstetrícia i Ginecologia de l'hospital universitari Sant Joan de Reus i el Pius hospital de Valls, en les que es van analitzar retrospectivament els valors sèrics de PAPP-A i β -hCG sol·licitats entre les 11 i 13+6 setmanes en el context del cribratge combinat d'aneuploïdies fetals del primer trimestre en un grup de gestacions normals (controls) i un altre d'embarassos amb fetus afectes de RCF (casos). La mostra va incloure 210 gestacions de les que 96 eren casos i 114 controls. Els test d'hipòtesis utilitzats per avaluar les diferències entre grups han estat el test de Chi quadrat per a les variables qualitatives i la T de Student per el estudi de les diferències entre dues mitjanes en el cas de variables amb una distribució normal. Els valors discriminats per la cerca d'un punt de tall per la PAPP-A i la β -hCG es van investigar mitjançant corbes ROC (Receiver Operating Characteristic) i el rendiment global de cada factor es va valorar segons el valor de l'àrea sota la corba (AUC). Es va efectuar un anàlisi de regressió logística amb la finalitat de determinar els factors predictius relacionats amb l'aparició de RCF. Els resultats s'han expressat com a OR amb els corresponent IC del 95%. Finalment, es va calcular la sensibilitat, especificitat i els valors predictius per la PAPP-A i la β -hCG per tal de determinar la seva utilitat clínica com a prova diagnòstica.

Resultats: Els valors de la PAPP-A en el grup amb RCF van ser inferiors al grup control, mostrant una mitjana en el primer de 1,08 vs. 1,3 en el segon amb una $p=0,015$. En canvi no es van trobar diferències estadísticament significatives amb el valors de la β -hCG, malgrat la mitjana va ser més baixa en el grup RCF que en el control, concretament 1,29 vs. 1,43 però la diferència no ha estat estadísticament significativa ($p=0,264$). L'anàlisi de la corba ROC de la PAPP-A va mostrar una AUC de 0,62 amb un IC del 95% de 0,54 – 0,69 el que denota que té una baixa capacitat per discriminar gestacions amb risc de RCF. El mateix va passar amb la β -hCG amb una AUC de 0,52 amb un IC del 95% de 0,45 – 0,60 pel que tampoc va ser possible determinar un punt de tall amb poder discriminant. Donada la baixa rendibilitat de la MoM PAPP-A i la MoM β -hCG de forma aïllada com a factors predictors es va implementar un anàlisi estadístic multivariable del tipus regressió logística binària. Les variables independents predictorres que es van incloure en la equació van ser el tabac, la PAPP-A i la paritat. El tabaquisme ve ser la variable que va presentar una major força d'associació amb una OR de 4,684 (IC 95% 2,286-9,601). Tant la PAPP-A com la paritat van presentar una relació inversa amb la RCF amb una OR de 1,84 (IC 95% 1,06 – 2,80) i 1,87 (IC 95% 1,04 -3,47) respectivament. El model predictiu resultant va presentar una alta especificitat amb valors predictius acceptables però amb una baixa sensibilitat.

Conclusions: Hi ha associació estadística entre els nivells MoM PAPP-A i la RCF encara que no és clínicament rellevant. No s'ha demostrat relació entre els nivells MoM β -hCG i la RCF. La construcció d'un model multivariable millora considerablement la capacitat predictiva de gestacions amb risc de RCF amb una alta especificitat, valors predictius acceptables però amb una baixa sensibilitat.

Paraules clau: restricció del creixement fetal (RCF), proteïna plasmàtica associada a la gestació (PAPP-A) i β -hCG.

Resumen

Objetivo: Determinar la existencia de una relación entre los niveles plasmáticos de proteína A asociada a la gestación (PAPP-A) y de β -hCG expresadas en múltiplos de la media (MoM) con la restricción de crecimiento fetal (RCF), ya de forma independiente o asociados a otros parámetros clínicos. Valorar qué valores serían capaces de predecir aquellas gestaciones con riesgo de desarrollar RCF.

Material y método: Estudio longitudinal, observacional de casos y controles. Los criterios de inclusión comprenden gestaciones únicas controladas en los Servicios de Obstetricia y Ginecología del hospital universitario Sant Joan de Reus y el Pius hospital de Valls, en las que se analizaron retrospectivamente los valores séricos de PAPP-A y β -hCG solicitados entre las 11 y 13+6 semanas en el contexto del cribado combinado de aneuploidías fetales del primer trimestre en un grupo de gestaciones normales (controles) y otro embarazos con fetos afectados de RCF (casos). La muestra incluyó 210 gestaciones de las que 96 eran casos y 114 controles. Los test de hipótesis utilizados para evaluar las diferencias entre grupos han sido el test de Chi cuadrado para las variables cualitativas y la T de Student para el estudio de las diferencias entre dos medias en el caso de variables con una distribución normal. Los valores discriminantes en la búsqueda de un punto de corte para la PAPP-A y la β -hCG se investigaron mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y el rendimiento global de cada factor se valoró según el valor del área bajo la curva (AUC). Se realizó un análisis de regresión logística con el fin de determinar los factores predictivos relacionados con la aparición de RCF. Los resultados se han expresado como OR con el correspondiente IC del 95%. Finalmente, se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la PAPP-A y la β -hCG para determinar su utilidad clínica como prueba diagnóstica.

Resultados: Los valores de la PAPP-A en el grupo con RCF fueron inferiores al grupo control, mostrando una media en el primero de 1,08 vs. 1,3 en el segundo con una $p=0,015$. En cambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los valores de la β -hCG, a pesar de que la media fue más baja en el grupo RCF que en el control, concretamente 1,29 vs. 1,43 pero la diferencia no ha sido estadísticamente significativa ($p=0,264$). El análisis de la curva ROC de la PAPP-A mostró una AUC de 0,62 con un IC del 95% de 0,54 – 0,69 lo que denota tener una baja capacidad para discriminar gestaciones con riesgo de RCF. Lo mismo ocurrió con la β -hCG con una AUC de 0,52 con un IC del 95% de 0,45 – 0,60 por lo que tampoco fue posible determinar un punto de corte con poder discriminante. Dada la baja rentabilidad de la MoM PAPP-A y la MoM β -hCG de forma aislada como factores predictores, se implementó un análisis estadístico multivariable del tipo regresión logística binaria. Las variables independientes predictoras que se incluyeron en la ecuación fueron el tabaco, la PAPP-A y la paridad. El tabaquismo fue la variable que presentó mayor fuerza de asociación con una OR de 4,684 (IC 95% 2,286-9,601). Tanto la PAPP-A como la paridad presentaron una relación inversa con la RCF con una OR de 1,84 (IC 95% 1,06 – 2,80) y 1,87 (IC 95% 1,04 -3,47)) respectivamente. El modelo predictivo resultante presentó una alta especificidad con valores predictivos aceptables pero con baja sensibilidad.

Conclusiones: Existe asociación estadística entre los niveles MoM PAPP-A y la RCF aunque no es clínicamente relevante. No se ha demostrado una relación entre los niveles MoM β -hCG y la RCF. La construcción de un modelo multivariable mejora considerablemente la capacidad predictiva de gestaciones con riesgo de RCF con una alta especificidad, valores predictivos aceptables pero con baja sensibilidad.

Palabras clave: restricción del crecimiento fetal (RCF), proteína plasmática asociada a la gestación (PAPP-A) y β -hCG.

Summary

Objective: To determine the relationship between plasma levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and β -hCG expressed in multiples of the mean (MoM) with fetal growth restriction (RCF), yet independently or associated with other clinical parameters. To assess what values would be able to predict those pregnancies at risk of developing RCF.

Material and method: Observational longitudinal study of cases and controls. The inclusion criteria include single pregnancies controlled in the Obstetrics and Gynecology Services of Sant Joan University Hospital of Reus and Pius Hospital of Valls, in which the serum values of PAPP-A and β -hCG were retrospectively analyzed between 11 and 13 + 6 weeks in the context of combined screening of fetal aneuploidies during the first trimester in a group of normal pregnancies (controls) and another of pregnancies with fetuses affected by RCF (cases). The sample included 210 pregnancies of which 96 were cases and 114 controls. The hypothesis tests used to evaluate the differences between groups were the Chi square test for the qualitative variables and the Student's T test for the study of the differences between two means in the case of variables with a normal distribution. Values involved in finding a cut-off point for PAPP-A and β -hCG were investigated using ROC (Receiver Operating Characteristic) curves and the overall performance of each factor was assessed according to the value of the area under the curve (AUC). A logistic regression analysis was performed to determine the predictive factors related to the occurrence of RCF. The results were expressed as OR with corresponding 95% CI. Finally, sensitivity, specificity, and predictive values for PAPP-A and β -hCG were calculated to determine their clinical utility as a diagnostic test.

Results: The PAPP-A values in the RCF group were lower than control group, showing a mean in the first of 1.08 vs. 1.3 in the second with a $p = 0.015$. In contrast, no statistically significant differences were found with β -hCG values, although the mean was lower in RCF group than in control, 1.29 vs. 1.43 but the difference was not statistically significant ($p = 0.264$). Analysis of the ROC curve of PAPP-A showed an AUC of 0.62 with a 95% CI of 0.54 - 0.69 which indicates that it has a low capacity to discriminate pregnancies at risk of RCF. The same happened with β -hCG with an AUC of 0.52 with a 95% CI of 0.45 - 0.60 so it was not possible to determine a cut-off point with discriminant power. Given the low capacity of MoM PAPP-A and MoM β -hCG as a isolated predictor, a multivariable statistical analysis with a binary logistic regression was implemented. The independent predictive variables that were included in the equation were tobacco, PAPP-A, and parity. Smoking is the variable that showed the highest strength of association with an OR of 4,684 (95% CI 2,286-9,601). Both PAPP-A and parity were inversely related to RCF with an OR of 1.84 (95% CI 1.06 - 2.80) and 1.87 (95% CI 1.04 -3.47) respectively. The resulting predictive model presented a high specificity with acceptable predictive values but with a low sensitivity.

Conclusions: There is statistical association between PAPP-A MoM levels and RCF although it is not clinically relevant. No relationship has been shown between β -hCG MoM levels and RCF. The construction of a multivariable model considerably improves the predictive capacity to detect pregnant women at risk of RCF with a high specificity, acceptable predictive values but with low sensitivity.

Keywords: fetal growth restriction (RCF), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), and β -hCG.

Índex

1. Introducció.....	1
2. Restricció del creixement fetal	3
2.1 Definició i classificació	3
2.2 Fisiopatologia.....	5
2.3 Diagnòstic	5
3. Proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs (PAPP-A)	11
4. Fracció β lliure de la gonadotropina coriònica humana (β -hCG)	13
5. Justificació	15
6. Hipòtesi.....	15
7. Objectius.....	16
8. Material i mètodes	16
8.1 Disseny de l'estudi	16
8.2 Població de l'estudi	17
8.3 Mida de la mostra.....	18
8.4 Anàlisi estadístic	18
9. Resultats	19
10. Discussió	30
11. Conclusions.....	34
12. Bibliografia.....	35
13. Annex. Autorització Comissió Bioètica	40

1. Introducció

La Restricció del Creixement Fetal (RCF), també anomenada Retard de Creixement Intrauterí (RCIU) o Creixement Intrauterí Retardat (CIR), és un diagnòstic freqüent en obstetrícia, estimant-se una incidència d'aproximadament un 5% en la població obstètrica general. Avui en dia es considera la segona causa de morbiditat i mortalitat perinatal, precedida només per la prematuritat¹.

La identificació del RCF és crucial perquè una avaluació i una gestió adequades poden donar lloc a un resultat perinatal favorable. Malgrat alguns embarassos tenen un alt risc de presentar un RCF, un percentatge important de casos es diagnostiquen en la població obstètrica sense factors de risc associats. Hi ha estudis que suggereixen que l'inici de moltes de les patologies obstètriques es produeixen en les fases inicials de la gestació malgrat manifestar-se i detectar-se tardanament a l'embaràs²⁻³. És per això que recentment s'han publicat múltiples treballs que tenen per objectiu la cerca de marcadors que puguin predir en etapes inicials de la gestació l'aparició de complicacions, entre elles el RCF.

Les causes que porten a un RCF poden ser maternes, uterines, placentàries o fetals. Aquestes condicions actuarien a través d'una aportació disminuïda de oxigen i nutrients a la placenta, menor pas transplacentari d'aquests, utilització fetal alterada i/o disregulació del procés de creixement⁴. La predicció de gestacions amb risc de desenvolupar un RCF ens proporcionaria la possibilitat d'una major vigilància i control per eventualment intervenir i millorar el resultat perinatal.

En l'actualitat, el diagnòstic i seguiment dels fetus amb RCF es basa en el control seriati del creixement fetal fet per ecografia obstètrica i l'estudi de la circulació fetal mitjançant Doppler que permet detectar el grau d'afectació placentària, el nivell de redistribució de la circulació fetal i el grau de compromís cardíac.

No obstant, malgrat l'estudi ecogràfic continua sent el patró or, s'està buscant marcadors que d'una manera més precoç, puguin posar sobre avís aquelles gestacions amb risc de desenvolupar un RCF. En aquest sentit, s'han publicat estudis que han volgut

valorar la utilitat de la proteïna plasmàtica associada al embaràs (PAPP-A) i la fracció β de la hormona gonadotrofina coriònica (β -hCG) com a marcadors de resultats perinatals adversos⁵⁻⁸. Així, nivells baixos de PAPP-A en el sèrum de les gestants s'associen amb una disminució significativa del volum placentari, el que produeix patologies associades a l'alteració de la funció placentària com avortament, baix pes al néixer, fetus petit per edat gestacional (PEG), RCF, part prematur, hipertensió gestacional, preeclàmpsia i diabetis gestacional^{6,9-10}. Altres estudis han relacionat els nivells baixos de β -hCG durant el primer trimestre, en absència d'alteracions cromosòmiques fetals, amb PEG, RCF, avortaments, èxitus fetal intrauterí i malaltia hipertensiva gestacional¹¹⁻¹³. Malgrat tot, els resultats publicats, lluny de ser concloents, mostren una marcada dispersió el que dificulta valorar la utilitat clínica d'aquests tipus de marcadors.

2. Restricció del Creixement Fetal

2.1 Definició i classificació

Es defineix com a Restricció de Creixement Fetal, la condició per la qual un fetus no expressa totalment la seva potencialitat genètica de creixement. En termes operatius, hi ha consens a incloure en aquest grup a tots aquells fetus amb un percentil de creixement inferior de 10, classificant-los en diferents categories segons la seva fisiopatologia i severitat¹⁴.

Així, cal diferenciar els fetus constitucionalment petits, sense cap patologia, que seran anomenats PEG (60%), d'aquells en els que el potencial genètic de creixement s'ha vist limitat per alguna condició (patològica), descrits com a RCF (40%). En el grup patològic, cal diferenciar entre RCF secundari a dany fetal per una condició extrínseca a la placenta (15%), com infeccions fetals, síndromes genètics, cromosomopaties, malformacions congènites i seqüeles d'exposicions tòxiques, anomenat RCF precoç per presentar-se habitualment abans de les 34 setmanes de gestació i el RCF secundari a insuficiència placentària (25%), anomenat RCF tardà per presentar-se habitualment després de les 34 setmanes i que serien els veritables fetus amb restricció del creixement fetal, per tractar-se de fetus sans, amb un potencial de creixement correcte però que es veu limitat per una funció placentària deficient. La fisiopatologia, monitorització, finalització de la gestació i pronòstic del RCF precoç i tardà són diferents.

Els casos d'inici precoç tendeixen a ser més severos, representen un 20-30% de les RCF, s'associen a preeclàmpsia fins al 50% ja que comparteixen fisiopatologia placentària i la seva morbiditat i mortalitat perinatal és alta, atès la prematuritat associada. Destaquen com a principals causes factors patològics que poden afectar al fetus i/o la placenta produint una disminució del potencial de creixement intrínsec fetal i/o insuficiència placentària severa com infeccions, alteracions cromosòmiques o genètiques. En aquests casos el Doppler umbilical presenta molt bona sensibilitat sent útil per al seu diagnòstic i monitorització. Són casos greus, que generen prematuritat, amb mal pronòstic i per tant, el repte és la monitorització i decisió de quan finalitzar la gestació, equilibrant mortalitat versus prematuritat.

Els casos d'aparició tardana, de més de 34 setmanes, representen el 70-80% de les RCF. La seva associació amb preeclàmpsia és baixa (10 %), tenen habitualment el seu origen en una insuficiència placentària lleu i en aquest subgrup el Doppler umbilical té una sensibilitat baixa (<30%) i habitualment és normal. En aquest grup, el principal repte és el diagnòstic, considerant que pot explicar fins a un 50% de les morts perinatales properes al terme per la baixa tolerància a la hipòxia. Estan associats a més morbiditat, especialment metabòlica i neurològica en la vida adulta i poden passar clínicament desapercebuts. Les principals diferències es mostren en la *taula 1*.

RCF precoç	RCF tardà
Incidència baixa (<0,5%)	Incidència elevada (>5%)
Problema: maneig clínic	Problema: diagnòstic
Alt grau d'insuficiència placentària	Baix grau d'insuficiència placentària
Hipòxia franca: adaptació cardiovascular sistèmica	Hipòxia moderada: adaptació cardiovascular central
Fetus immadur amb tolerància a la hipòxia alta: història natural de deteriorament progressiu	Fetus madur amb tolerància a la hipòxia baixa: escassa o nul·la història natural de deteriorament progressiu
Resultats perinatales dolents o molt dolents. Alta mortalitat i morbiditat neurològica franca	Resultats perinatales dolents en menor proporció. Menor mortalitat i morbiditat neurològica més subtil
Detecció fàcil: signes i seqüència Doppler relativament constants	Detecció difícil: signes més subtils i seqüència Doppler inconstant
Maneig fàcil: seqüència constant de deteriorament cardiovascular que indica mal pronòstic	Maneig difícil: sense signes de deteriorament cardiovascular s'ha d'utilitzar el Doppler per detectar canvis SNC

Taula 1. Principals diferències entre el RCF precoç i tardà. Adaptat de: F. Figueras i E. Gratacós. *Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther.* 2014 Jan 23.

2.2 Fisiopatologia

Ens concentrarem exclusivament en la fisiopatologia de la RCF per insuficiència placentària ja que un dels objectius d'aquest treball és la valoració de la utilitat clínica de marcadors bioquímics de dèficit de funcionament placentari. Una anomalia en la placentació determina un dèficit de transport d'oxigen i nutrients activant en el fetus una sèrie de mecanismes d'adaptació, no perfectament coneguts, que inclouen canvis metabòlics, endocrins, hematològics, cardiovasculars i també en el comportament fetal.

Entre els esdeveniments hemodinàmics, es pot observar una vasodilatació de territori cerebral que busca privilegiar flux sanguini altament oxigenat cap a territori encefàlic. Paral·lelament i conforme ocorre un major deteriorament fetal, el flux de l'arteria umbilical (AU), varia des de la normalitat a un augment de resistència mitjançant la disminució progressiva del flux en diàstole, que pot progressar fins al flux diastòlic zero i finalment el flux diastòlic revers.

Un augment de la postcàrrega del ventricle dret sumat a una disfunció ventricular, porten a un significatiu augment de la precàrrega, que té la seva expressió clínica en l'alteració de fluxos venosos precordials com en el ductus venós i en la vena umbilical. L'alteració en aquests vasos posa el diagnòstic de disfunció cardíaca en etapes avançades de deteriorament fetal.

2.3 Diagnòstic

La mesura de l'alçada uterina ha estat històricament utilitzat com a cribratge però, la seva sensibilitat per a RCF és només del 30%. La seva utilitat es veu limitada en casos d'obesitat, en les alteracions de la quantitat de líquid amniòtic, en les gestacions múltiples o davant les alteracions de l'estàtica fetal. El seu ús massiu es justifica, no obstant, considerant que el seu baix cost.

El diagnòstic de RCF es basa principalment en l'estimació de la mida fetal i la valoració del seu benestar. En l'estimació de la mida fetal, l'ecografia de rutina i la seva utilització, en conjunt amb taules de creixement adequades per a la població estudiada, és l'estàndard d'or per a la valoració de pes fetal. Una correcta estimació ecogràfica requereix:

- L'assignació correcta al fetus de la seva edat gestacional.
- L'estimació del pes a partir de la biometria fetal.
- El càlcul del percentil de pes en què es troba el fetus.

Per un càlcul correcte de l'edat gestacional, cal comptar amb una datació rigorosa que a ser possible ha de tenir la referència d'un mesurament de la longitud CRL feta en la ecografia del primer trimestre, que és l'estimació ecogràfica més precisa de l'edat gestacional (permet datar la gestació amb intervals de ± 4 dies).

Un cop coneguda amb precisió l'edat gestacional, el pas següent és l'estimació del pes fetal. Hi ha diverses fórmules de regressió múltiple per estimar el pes a partir de les biometries fetals: les que inclouen mesures cefàliques, abdominals i la longitud del fèmur són les que permeten una estimació òptima¹⁷. La més utilitzada és la fórmula de Hadlock que utilitza el mesurament del perímetre cefàlic, la circumferència abdominal i la longitud del fèmur. Té un error estimat de $\pm 15\%$ del pes real. Com que el procés de creixement és dinàmic, una valoració seriada dels paràmetres fetals, ens proporcionaran una millor informació⁴.

Estimat el pes fetal, el següent pas és utilitzar corbes de referència adequades per a la població estudiada. La millor taula de creixement per a ús com a referència, és la creada amb dades locals pròpies de la població en estudi, idealment amb corbes de pes fetal i no neonatal¹⁵. Un cop establert un pes fetal estimat sota el percentil 10, és necessari diferenciar entre petit sa (PEG) o petit patològic (RCF)¹⁶.

El primer pas és descartar patologia intrínseca fetal o patologia placentària mitjançant una valoració ecogràfica anatòmica detallada. En casos severes cal descartar etiologia infecciosa, estudiant rubèola, toxoplasma i citomegalovirus. Cal considerar un estudi cromosòmic, en especial quan el cribratge per a aneuploidies realitzat en el primer trimestre és sospitós i encara més, en presència d'alguna malformació associada amb polihidramnis. És important completar la història materna per descartar hipertensió arterial i/o preeclàmpsia associada.

Si bé l'evidència no justifica un estudi sistemàtic en totes les RCF, l'estudi d'anticossos antifosfolípids o altres trombofílies, ha de ser considerat en els casos molt severes, especialment si apareixen altres elements suggerents en la història com a antecedents familiars, fenòmens trombòtics previs, antecedent de pèrdua reproductiva,

història de despreniment de placenta normoinserida o concomitància amb preeclàmpsia d'inici precoç.

En la valoració del benestar fetal s'ha proposat com a mètodes: el volum de líquid amniòtic (LA), estudi Doppler arterio-venós, la cardiotocografia, el perfil biofísic fetal (PBF) i la progressió dels canvis del benestar fetal.

El volum de líquid amniòtic té un valor escàs en el diagnòstic del RCF. Tot i això, la seva valoració té interès en la avaluació del benestar fetal atesa l'associació entre oligoamnis i el risc augmentat de mortalitat perinatal. A més, una quantitat de líquid normal reafirma la situació de benestar fetal¹⁸.

L'estudi Doppler arterio-venós és un instrument important per graduar la severitat del RCF ja que amb l'obtenció de l'ona de velocitat de flux (OVF) arterial i venosa, es pot objectivar: el grau de afectació placentària, el nivell de redistribució i el grau de compromís cardíac. El estudi de les OVF ajuda a distingir entre els fetus PEG constitucionals i els fetus amb RCF⁴.

El Doppler de l'arteria umbilical (AU) és la prova d'elecció al seguiment dels RCF. És l'única prova de benestar fetal que utilitzada en poblacions d'alt risc, s'associa amb una tendència a millorar la mortalitat perinatal. Així, els fetus amb flux diastòlic present es poden manejar amb seguretat de manera ambulatoria i fer la prova cada dues setmanes. Tanmateix, davant de l'absència o reversió de la diàstole, es requereix l'hospitalització i controls diaris¹⁹. L'absència o el flux revers de l'artèria umbilical és un signe ominós²⁰⁻²¹. Una absència de flux diastòlic a l'artèria umbilical pot antecedir en setmanes a les alteracions del CTG i eventualment a la mort fetal²². En cas d'insuficiència placentària, el flux diastòlic a l'artèria umbilical està disminuït (caldria una afectació del 30% de vellositats terciàries) i s'estima que caldria un 60-70% de vellositats terciàries danyades perquè el flux sigui absent o revers⁴. Tanmateix convé ressenyar, que prop del terme, fins i tot amb OVF d'artèria umbilical normal, si les resistències cerebrals estan disminuïdes o el quocient cervell-placentari està alterat, es pot sospitar la presència d'una RCF⁴.

Un cop objectivat un flux anòmal de l'AU, cal fer altres estudis Doppler fetals. El fetus s'adapta a la hipoxèmia redistribuint el flux sanguini a cervell, cor i suprarenals. Això es manifesta mitjançant una:

- Reducció de la resistència a l'artèria cerebral mitjana (centralització del flux).
- Reducció del flux al ductus venós i vena cava inferior.
- Pulsatilitat de la vena umbilical, el que indica acidosi fetal i risc elevat de alteració neurològica i altres complicacions postnatales.

Els canvis anòmals dels territoris venosos s'observen més tardanament que els del territori arterial i impliquen la necessitat d'acabar l'embaràs independentment de la edat gestacional.

Pel que fa referència a la cardiotocografia (CTG), encara que no hi ha prou evidència científica que justifiqui l'ús sistemàtic del test basal en els embarassos de risc, actualment es pot considerar indicada la seva utilització, individualitzant les indicacions per a cada gestant. Per això la major part dels protocols de control del fetus amb RCF en contempnen l'ús. La CTG informatitzada té més precisió en la predicció d'acidosi umbilical i test d'Apgar baixos²³.

La puntuació del Perfil Biofísic Fetal (PBF) consisteix en l'avaluació combinada del to fetal, moviments corporals espontanis evidents, moviments respiratoris, el volum del líquid amniòtic i la reactivitat del ritme cardíac. Hi ha proves procedents d'estudis observacionals no controlats que en gestacions d'alt risc, el PBF té un bon valor predictiu negatiu, és a dir, que en presència d'un PBF normal és rara la mort fetal²³. Quan la OVF en artèria umbilical és anòmala, el perfil biofísic ens proporciona, en cas de normalitat, una tranquil·litat atès el seu alt valor predictiu negatiu.

Una revisió Cochrane²⁴ indica que actualment no hi ha proves suficients per donar suport a l'ús del PBF com a prova de benestar fetal en els embarassos d'alt risc, tota vegada que, no es van trobar diferències significatives respecte a la cardiotocografia convencional o el PBF modificat (CTG i valoració de l'índex de líquid amniòtic) respecte de les morts perinatales i de la puntuació del test d'Apgar als 5' <7. Així mateix, s'indica un nombre més gran de cesàries i induccions en el grup PBF. No obstant, cal assenyalar que la majoria dels assaigs no eren d'alta qualitat i per tant, es necessiten proves addicionals definitives per determinar-ne la utilitat de la prova en gestacions d'alt risc²⁴. El que sí que s'ha pogut comprovar en estudis de cohorts, tant retrospectius com prospectius, és que hi ha una associació entre puntuacions baixes en el perfil biofísic i

un augment de l'acidosi neonatal, morbiditat i mortalitat neonatal i paràlisi cerebral, sent aquesta la raó que justificaria la seva utilització en pacients de risc.

S'ha observat l'existència d'una progressió dels canvis del benestar fetal amb l'establiment d'una seqüència de deteriorament de l'oxigenació i la nutrició fetal concomitant amb els canvis a la OVF²⁵⁻²⁶. Es postula que la progressió dels canvis cardiovasculars precedeix un PBF anòmal o l'aparició de desacceleracions en el CTG. La seqüència seria: augment de la resistència en artèria umbilical, disminució a l'artèria cerebral mitjana, absència de diàstole a la artèria umbilical, disminució del líquid amniòtic, flux revers de l'artèria umbilical, absència del flux o reversió del ductus venós (Taula 2).

Canvis inicials en el Doppler	Notch (escotadura) bilateral en la AUt o bé IP > p95. IP de la AU > p95.	Fetus amb augment de les resistències placentàries
Canvis en el Doppler suggestius de hipòxia fetal	Alteració en la relació cerebro-placentària. Vasodilatació de la ACM amb un IP < p5. Augment en el IP de la AU amb absència de flux diastòlic.	Fetus amb signes de redistribució hemodinàmica
Canvis Doppler de possible asfíxia fetal	Flux diastòlic revers en la AU. IP de DV > p95. Flux revers en el DV. Pulsatilitat en la VU.	Fetus amb alteració hemodinàmica greu

Taula 2. Seqüència de la velocimetria Doppler en fetus afectes de RCF. AUt: arteria uterina. AU: arteria umbilical. ACM: arteria cerebral mitja. DV: ductus venós. VU: vena umbilical. IP: índex de pulsatilitat.

Així doncs, el diagnòstic definitiu de RCF esta basat en l'estimació del pes fetal i la valoració del seu benestar. Tenint en compte aquestes premisses, es poden diferenciar tres grups (Fig. 1):

- **PEG normal (60%):** amb un creixement entre percentils major a 3 i menor a 10 i amb estudi Doppler normal. Són fetus constitucionalment petits i no tenen cap patologia.

- **PEG anormal (15%):** quan existeix una anomalia intrínseca fetal com infeccions fetals, síndromes genètiques, cromosomopaties, malformacions congènites i seqüeles d'exposicions tòxiques.
- **Restricció de Creixement Fetal (25%):** quan existeix Doppler alterat o corba de creixement per sota del percentil 3. Es tracta dels veraders fetus amb restricció del creixement fetal produïda per una insuficiència placentària.

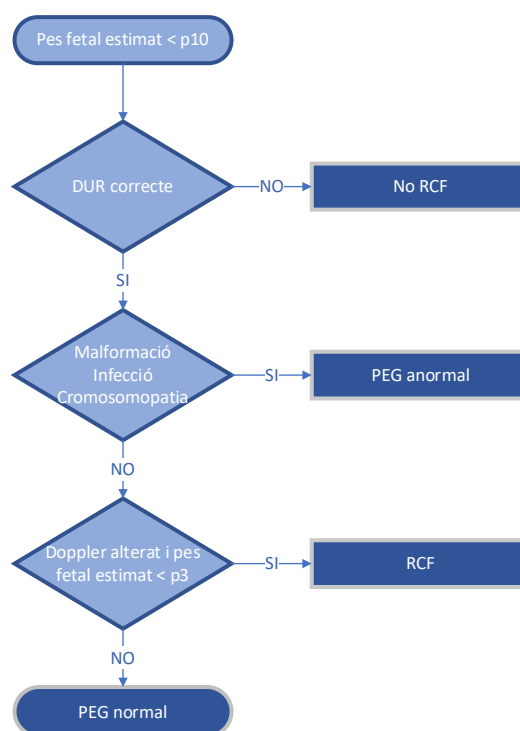


Fig. 1. Diagnòstic diferencial fetus PEG

La predicció de les gestacions destinades a desenvolupar una RCF ens proporcionaria la possibilitat d'una major vigilància i control per eventualment intervenir i millorar el resultat perinatal. Actualment les intervencions que podem realitzar són escasses i es restringeixen a evitar factors de risc i a programar un part en el moment adequat per disminuir les seqüeles del RCF.

S'estan estudiant diverses substàncies per a la predicció de fetus amb RCF, en el primer trimestre com la PAPP-A i la β -hCG. Independentment de la seva utilització en el cribatge d'aneuploïdies al inici de la gestació, han aparegut una sèrie de treballs que han intentat correlacionar nivells baixos d'aquests marcadors amb alteracions

obstètriques relacionades amb insuficiència placentària. Malgrat algunes publicacions han trobat diferències significatives²⁷⁻³⁵ en d'altres no ha estat així³⁷⁻⁴¹. En general el nivell d'associació ha estat baix, almenys amb els paràmetres presos de manera aïllada. Fins i tot quan se n'associen diversos, no en tenen suficient sensibilitat i especificitat per aplicar-los poblacionalment³⁶. No obstant, els estudis són molt heterogenis presentant una ampla variabilitat en el disseny i objectius, pel que són difícils de comparar. Entre les variables d'estudi s'inclou la RCF però també els trastorns hipertensius de l'embaràs, aneuploïdies, avortaments i prematuritat. Són necessaris estudis addicionals més centrats en objectius concrets per contrastar la utilitat clínica d'aquestes substàncies com a potencials marcadors.

3. Proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs (PAPP-A)

La PAPP-A és una glicoproteïna descoberta a 1974 per Lin i cols.⁴², en la sang de dones embarassades. Esta produïda principalment en el trofoblast de la placenta i en embarassos no complicats, es detecta en sang materna des de la implantació, augmentant la seva concentració a mesura que avança l'edat gestacional, sent els seus nivells màxims al final de l'embaràs⁴³.

Fins al 1999 la seva funció era desconeguda. Aquest any, Lawrence et al. van demostrar la seva activitat proteasa sobre el complex IGFBP-4 (*insulin-like growth factor binding protein*) format per IGF (factor de creixement *insulin-like*) i la proteïna (BP-4)⁴³. Quan els IGF estan units a la BP-4, no poden interaccionar amb el receptor de superfície. Tanmateix, quan la PAPP-A fragmenta aquest complex, els IGF s'alliberen, permetent la seva unió amb els receptors cel·lulars. Els IGF promouen localment la mitosi i la diferenciació cel·lular i són d'especial rellevància tant en l'embriogènesi com en la regulació del creixement fetal i placentari (*Fig.2*). En actuar alliberant IGF, la PAPP-A es comporta com a modulador del creixement i proliferació cel·lular⁴⁴. Si el nivell de PAPP-A és insuficient, la IGF roman en forma inactiva, portant a un creixement fetal i placentari disminuït. Es considera per tant un bon reflex de la funció placentària⁴⁵⁻⁴⁶. Aquest mecanisme d'acció explica la relació dels nivells baixos de PAPP-A amb el retard de creixement intrauterí, sent aquesta la base teòrica del nostre estudi.

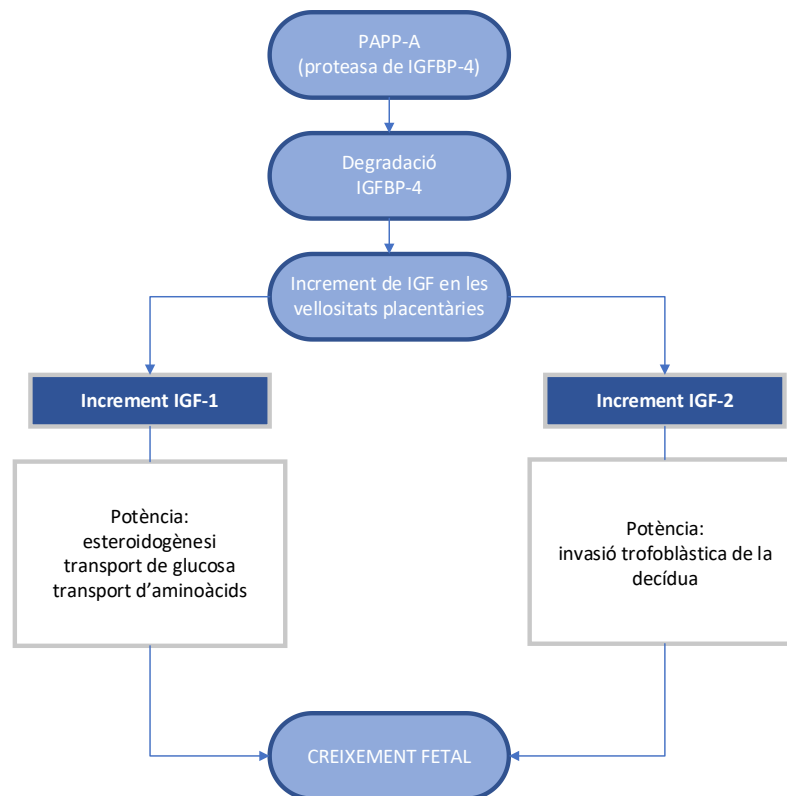


Fig. 2. Fisiologia PAPP-A. Proteasa que actua degradant el complex IGFBP-4 i augmentant la fracció lliure de IGF a nivell de la placenta. Aquesta fracció lliure és la biològicament activa al ser capaç de unir-se als receptors cel·lulars de la placenta i del fetus. Fisiològicament actua promovent la invasió trofoblàstica de la decidua i modulant la esteroidogènesi i el transport de glucosa i aminoàcids en les vellositats, potenciant el creixement fetal.

Des de fa temps la PAPP-A es fa servir en el cribratge de primer trimestre d'anomalies cromosòmiques. Se sap que una PAPP-A baixa s'associa a trisomies 21, 13, 18, i a la monosomia 45X0⁴⁷. Més recentment, han sorgit treballs que relacionen nivells baixos de PAPP-A, en el primer trimestre de gestació, amb risc augmentat de preeclàmpsia, restricció del creixement fetal, part preterme i d'avortaments espontanis, en fetus cromosòmicament normals⁴⁸⁻⁵¹.

Els seus nivells en sang materna estan relacionats amb la massa de teixit trofoblàstic, pel que es troben augmentats en embarassos múltiples, dones fumadores i gestants amb un índex de massa corporal (IMC) elevat a l'inici del embaràs. La determinació plasmàtica en sang materna estaria relacionada amb la concentració placentària i la

biodisponibilitat de IGF. Per tant, sembla lògic pensar que nivells baixos de PAPP-A indiquin baixos nivells de IGF i s'associïn a un pobre creixement fetal i placentari.

No obstant, en la pràctica clínica cap d'aquestes relacions s'està fent servir en el cribratge poblacional i són necessaris més estudis sistemàtics per conèixer la seva aplicació real.

4. Fracció beta lliure de la Gonadotropina Coriònica Humana (β -hCG)

La β -hCG és una proteïna formada per dues cadenes d'aminoàcids (alfa i beta) unides mitjançant un pont disulfur. La subunitat alfa és comú a altres hormones com la LH, la FSH i la TSH, mentre que la subunitat beta és la que li confereix especificitat⁵².

A causa de la similitud estructural entre la hCG i la LH, ambdues s'uneixen al mateix receptor, encara que les accions de la hCG són més potents, ja que té més afinitat pel receptor i més vida mitjana en la circulació sanguínia⁵⁴.

S'ha demostrat que la hCG és necessària per evitar la luteòlisi, així com per mantenir la síntesi i la secreció de progesterona per les cèl·lules del cos luti al principi de l'embaràs⁵⁵. També s'ha comprovat que la hCG promou la diferenciació de les cèl·lules placentàries i l'angiogènesi uterina, amb un efecte modulador de la resposta immune materna mitjançant un factor inhibidor de la migració de macròfags, jugant un paper important en la prevenció del rebuig del teixit fetus-placentari i permetent la invasió de cèl·lules trofoblàstiques i la implantació mitjançant la producció de metal·loproteïnases de matriu específiques⁵⁶. Tanmateix, la hCG disminueix l'activitat contràctil del miometri humà provocant la quiescència uterina requerida per evitar amenaces d'avortament⁵⁷. Addicionalment, la hCG afavoreix la producció de testosterona als testicles dels fetus masculins contribuint a la seva diferenciació sexual⁵⁸ (*Fig. 3*).

Es detecta en sang materna a partir del novè-dècim dia després de la ovulació, augmenta la seva concentració ràpidament, obtenint nivells màxims al final del primer trimestre, començant a decreixer a partir de les setmanes 10-13. Es sintetitza en el sincitiotrofoblast. Per això, la seva elevació en sang materna es deu a la proliferació i invasió placentària, mentre que la seva disminució es produeix per la reducció de teixit trofoblàstic.

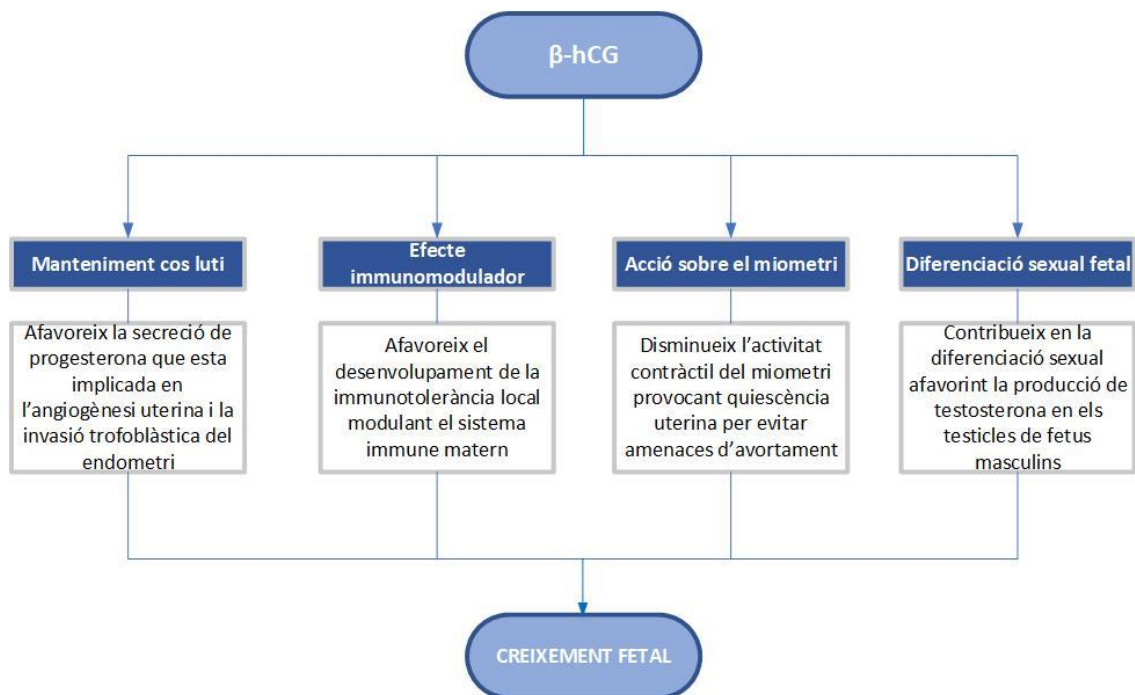


Fig. 3. Funcions de la β -hCG durant la gestació.

Diversos estudis han relacionat els nivells baixos de β -hCG durant el primer trimestre, en absència d'alteracions cromosòmiques fetals, amb PEG, RCF, avortaments, èxitus fetal intrauterí i malaltia hipertensiva gestacional¹¹⁻¹³. Gonen i col. van avaluar els valors de β -hCG en sèrum matern i el risc de resultats obstètrics adversos, observant que les pacients amb valors elevats d'aquesta proteïna van presentar un risc significativament més alt per a Preeclàmpsia i RCF que les embarassades amb nivells normals⁵³. En un estudi de casos i controls que va tenir lloc durant 2015-2016 es conclou que els nivells sèrics de β -hCG lliure no van ser diferents en pacients amb i sense complicacions de l'embaràs¹³. Com es pot veure, s'observen resultats heterogenis entres els diversos estudis el que dificulta en gran mesura la seva interpretació i posa de manifest la necessitat d'estudis addicionals que permetin valorar la seva aplicabilitat clínica.

5. Justificació

La detecció de la patologia perinatal com la RCF, és un dels objectius principals de la medicina perinatal. Aquest tipus de patologia, altament prevalent en el nostre medi, s'acompanya d'una elevada morbimortalitat. El seu pronòstic pot millorar molt si es diagnostica precoçment ja que en algunes ocasions podrem actuar sobre les causes i en altres podrem fer un seguiment més exhaustiu de la gestació, detectant la progressiva pèrdua del benestar fetal i decidint el millor moment per finalitzar l'embaràs. Avui en dia s'accepta que moltes de les patologies obstètriques que es manifesten de manera tardana durant la gestació tenen el seu origen en fases inicials de l'embaràs i teòricament, podrien ser detectades precoçment.

Publicacions recents s'han centrat en la cerca de marcadors que puguin predir, en etapes més inicials de l'embaràs, l'aparició de complicacions. Així, s'han correlacionat nivells baixos de PAPP-A i β -hCG amb complicacions obstètriques relacionades amb insuficiència placentària, com la RCF. Aquests marcadors, ja fa temps que s'estan utilitzant conjuntament amb la TN en el cribratge d'aneuploïdies del primer trimestre però recentment han despertat un interès creixent arrel de una sèrie de publicacions que han correlacionat nivells baixos d'aquets marcadors amb alteracions obstètriques, entre elles la RCF. Malgrat tot, hi ha àmplies discrepàncies en les conclusions dels estudis que no es justifiquen únicament pel seu disseny. Aquesta heterogeneïtat de resultats ha fet que ni la PAPP-A ni la β -hCG s'hagin utilitzat encara en la pràctica clínica com a marcadors en el cribratge poblacional de RCF, posant de manifest la necessitat d'estudis centrats en aquesta patologia en la nostra població que siguin capaços de treure conclusions més efectives i valorar la seva utilitat clínica.

6. Hipòtesi

Les gestants amb patologia obstètrica del tipus RCF relacionada amb disfunció placentària, presentarien valors sèrics de PAPP-A i β -hCG en el primer trimestre inferiors a les gestacions normals i per tant, es podrien utilitzar com a marcadors per poder detectar, al inici del embaràs, aquelles gestacions amb risc de desenvolupar aquest tipus de patologia, permetent fer un seguiment més acurat i un diagnòstic precoç.

7. Objectius

Objectiu principal: Investigar l'associació entre els nivells sèrics de PAPP-A i β -hCG en el primer trimestre de la gestació amb el desenvolupament de RCF relacionada amb patologia placentària.

Objectiu secundari: Determinar quins valors de PAPP-A i β -hCG presenten la sensibilitat i especificitat més altes en la detecció de fetus amb RCF així com calcular els seus valors predictius.

8. Material i mètodes

8.1 Disseny de l'estudi

Estudi longitudinal, observacional, retrospectiu de casos i controls. Aquest tipus d'estudis són adequats per avaluar factors associats a condicions de presentació infreqüent com és el cas de la RCF. La mesura d'associació utilitzada en aquets casos és la Odds Ratio. No es pot utilitzar el Risc Relatiu (RR) ja que nosaltres som els que establim la prevalença de les gestacions amb RCF dins de l'estudi. No obstant, en malalties poc freqüents, la OR s'aproxima al RR i es pot interpretar de la mateixa manera. Els principals avantatges d'aquests tipus d'estudis són la utilització de mides de la mostra relativament petites, necessiten poc temps per dur-los a terme i són més barats que els estudis de cohorts. El principal inconvenient és que no proporcionen estimadors de prevalença, incidència o risc atribuïble.

Els valors de PAPP-A i β -hCG que s'utilitzaran seran els seus nivells sèrics expressats en MoM (*Multiples of the Median*) que resulten de convertir els valors plasmàtics un cop ajustats per factors que podrien afectar aquests valors (edat gestacional, pes matern, tabaquisme, tipus de concepció i ètnia) mitjançant el programari PRISCA (Typolog, Alemanya). Així, una MoM d'1 significa un valor de la variable igual al nivell mitjà per a una gestació normal ajustada pels factors ja comentats. Una MoM de 2 significa un valor de PAPP-A o β -hCG lliure el doble que el nivell mitjà per a una gestació normal ajustada.

Es compararan els valors MoM de la PAPP-A i la β -hCG lliure en un grup de gestants amb bona evolució clínica i un grup de gestants en el que s'hagi diagnosticat RCF.

8.2 Població de l'estudi

Els criteris d'inclusió comprenen gestacions úniques controlades en els Serveis d'Obstetrícia i Ginecologia de l'hospital universitari Sant Joan de Reus i el Pius hospital de Valls, en les que es van analitzar retrospectivament els valors sèrics de PAPP-A i β -hCG sol·licitats entre les 11 i 13⁺⁶ setmanes en el context del cribratge combinat d'aneuploïdies fetals del primer trimestre en un grup de gestacions normals (controls) i un altre d'embarassos amb fetus afectes de RCF (casos). Es van considerar fetus afectes de RCF aquells amb una corba de creixement per sota del percentil 3 i que tenen com a causa una insuficiència placentària.

Es van excloure del treball les gestacions múltiples, embarassos afectes de patologies diferents al factor d'estudi com diabetis gestacional, trastorns hipertensius del embaràs, parts preterme i mort fetal avantpart, PEG normals amb corbes de creixement compreses entre els percentils 10 i 3 i PEG anormals afectes d'anomalies intrínseques fetals.

La mostra va incloure 210 gestacions de les que 96 eren casos i 114 controls. Es van descartar les gestants que no s'havien fet cribratge combinat del primer trimestre i per tant es desconeixien els valors de PAPP-A i β -hCG. Es van triar aquells embarassos que acomplien els criteris de selecció dels registres de gestacions controlades en els Serveis de Obstetrícia i Ginecologia de l'hospital universitari de Sant Joan de Reus i del Pius hospital de Valls. Pel que fa a la recollida de les dades, es va procurar mantenir en tot moment criteris de màxima confidencialitat mantenint en l'anonimat la identitat de les pacients i els seus nadons. El grup de casos van ser seleccionats entre els recent nascuts diagnosticats de RCF al naixement, establert segons les taules de pes/amenorrea i en els que s'havia realitzat el cribratge combinat d'aneuploïdies fetals del primer trimestre. Es van utilitzar les taules de pesos fetals per a la nostra població⁵⁹. Van ser seleccionats els nadons amb pesos per sota del percentil 3 al naixement calculat segons amenorrea per ser aquest el grup considerat com a veritable RCF segons els protocols actuals, independentment de la fluxometria Doppler. El grup control va ser seleccionat aleatòriament entre gestacions úniques sense patologia en les que s'havia realitzat el cribratge combinat del primer trimestre i amb pes fetal al néixer > p10.

8.3 Mida de la mostra

El disseny del nostre estudi de casos i controls pretén quantificar el risc de desenvolupar una RCF en funció dels valors de la PAPP-A i la β -hCG de tal manera que la magnitud de l'associació vindrà determinada pel valor de la OR. Analitzant les nostres dades es va poder determinar que un 6 % dels controls presenten nivells baixos de PAPP-A i β -hCG. Considerem nivells baixos els situats per sota del percentil 5, el que significa nivells de PAPP-A $<0,45$ MoM i nivells de β -hCG $<0,36$ MoM. Si considerem important que l'estudi pugui detectar un increment mínim de risc de 4 (OR=4) de forma bilateral amb un nivell de seguretat del 95% (risc $\alpha=0,05$) i un poder del 80% (risc $\beta=0,20$), són necessaris 93 casos per grup.

8.4 Anàlisi estadístic

L'anàlisi de les dades i la realització de càlculs estadístics descriptius i inferencials s'ha fet amb el paquet estadístic IBM SPSS Statistics v.26. S'ha dut a terme un anàlisi descriptiu de les dades. Les variables contínues se mostren com a mitjana aritmètica i desviació estàndard (DE). La normalitat de la distribució s'ha comprovat amb la prova de Kolmogorov-Smirnov. Les variables categòriques se mostren com a percentatges.

Els test d'hipòtesis utilitzats per avaluar les diferències entre grups han estat el test de Chi quadrat per a les variables qualitatives i la T de Student per el estudi de les diferències entre dues mitjanes en el cas de variables amb una distribució normal.

Amb les variables que van mostrar diferències estadísticament significatives en l'anàlisi bivariada es va efectuar un anàlisi de regressió logística amb la finalitat de determinar els factors predictius relacionats amb l'aparició de RCF. Els resultats s'han expressat com a OR amb els corresponent IC del 95%.

S'ha calculat la sensibilitat, especificitat i els valors predictius per la PAPP-A i per la β -hCG per tal de determinar la seva utilitat com a prova diagnòstica que permeti diferenciar aquelles gestacions amb més probabilitat de desenvolupar una RCF. Els valors discriminants de PAPP-A i β -hCG que mostren la màxima sensibilitat i especificitat i que puguin ser utilitzats en la pràctica clínica com a marcadors de RCF, es van obtenir mitjançant corbes ROC (Receiver Operating Characteristic). El rendiment global de la

PAPP-A i β -hCG com a factors predictors de RCF es va correlacionar amb el valor de l'àrea sota la corba (AUC).

S'ha considerat estadísticament significatiu valors de $p < 0,05$ en totes les proves realitzades.

9. Resultats

S'han inclòs en l'estudi un total de 210 gestants de les que 96 han estat diagnosticades de RCF i 114 són controls. En les taules 1 i 2 podem observar els estadístics descriptius d'ambdós grups.

		Control	RCF	p
Edat materna (anys)	Mitja	32,02	32,04	0,959
	Desv. estand.	5,62	5,59	
	mínim	19	17	
	màxim	49	43	
Talla (cm.)	Mitja	162,91	160,8	0,014
	Desv. estand.	5,58	6,65	
	mínim	150	144	
	màxim	179	175	
Pes matern (Kg.)	Mitja	65,04	61,58	0,054
	Desv. estand.	12,11	12,19	
	mínim	42	44	
	màxim	116	111	
IMC (Kg/cm ²)	Mitja	24,48	23,85	0,318
	Desv. estand.	4,19	4,83	
	mínim	15,4	17,7	
	màxim	39,2	44,5	
Pes RN (g.)	Mitja	3331,29	2242,95	<0,005
	Desv. estand.	522,11	454,38	
	mínim	1300	720	
	màxim	4480	2830	

Taula 1. Estadístics descriptius d'ambdós grups amb la corresponent significació.

No s'han trobat diferències estadísticament significatives entre el grup amb RCF i el control pel que fa referència a edat materna i IMC. La mitjana de pes matern va ser inferior en el grup amb RCF però sense significació estadística ($p=0,054$). Es van trobar diferències estadísticament significatives al comparar el pes del nadó i la talla entre els grups d'estudi. Com és lògic, el pes del RN en el grup amb RCF és significativament inferior al del grup control ($p < 0,05$). Aquest fet ve determinat per

què el grup amb RCF va ser seleccionat entre els nadons amb pes fetal al néixer per sota del percentil 3 segons el concepte actual per aquest tipus de patologia. La talla materna va ser significativament inferior ($p=0,014$) en el grup amb RCF però quan aquesta es relaciona amb el pes corporal mitjançant el IMC no s’hi troben diferències entre els grups d’estudi.

		Control	RCF	p
Paritat (n)	Nul·lípara	50 (43,9%)	55 (57,3%)	0,052
	Múltipara	64 (56,1%)	41 (42,7%)	
Ètnia (n)	Caucàsica	79 (69,3%)	75 (78,1%)	0,290
	Magrebí	29 (25,4%)	16 (16,7%)	
	Africana	6 (5,3%)	4 (4,2%)	
	Oriental	0	1 (1%)	
Hàbit tabàquic (n)	Fumadora	14 (12,3%)	38 (40,9%)	<0,005
	No fumadora	100 (87,7%)	55 (59,1%)	
Sexe del RN (n)	Nen	62 (54,4%)	50 (52,1%)	0.739
	Nena	52 (45,6%)	46 (47,9%)	
Tipus de part (n)	Espontani	74 (64,9%)	27 (28,1%)	<0,005
	Induït	40 (35,1%)	69 (71,9%)	
Via del part (n)	Vaginal	96 (84,2%)	63 (65,6%)	0,002
	Cesària	18 (15,8%)	33 (34,4%)	
Tipus de gestació (n)	Espontània	113 (99,1%)	93 (97,9%)	0,457
	TRA ^(*)	1 (0,9%)	2 (2,1%)	

Taula 2. Estadístics descriptius d’ambdós grups amb la corresponent significació.
^(*)TRA: Tècniques de Reproducció Assistida.

No s’han trobat diferències estadístiques al comparar la paritat, la ètnia, el sexe del nadó i el tipus de gestació, espontània o per Tècniques de Reproducció Assistida (TRA) (Taula 2). No obstant en el grup de RCF hi ha un 57,3% de nul·líparaes versus un 43,9% en el grup control, encara que la diferència no és significativa ($p=0,052$).

S’han trobat diferències estadísticament significatives entre els grups al comparar l’hàbit tabàquic, el tipus de part, espontani o induït i la via del part, vaginal o cesària. Així podem observar que en el grup de RCF hi ha un 40,9% de fumadores, front un 12,3% en el grup control ($p<0,05$) amb una OR de 4,94 (IC 95% 2,46 – 9,89), el que implica un risc de quasi 5 vegades superior entre les fumadores.

En referència al tipus de part, el 71,9% dels parts de les gestacions amb RCF va ser induïts en comparació amb el 35,1% dels parts del grup control ($p<0,05$) amb una OR

de 4,73 (IC 95% 2,63 – 8,51), el que significa que la possibilitat que una gestació amb RCF s’hagi d’induir el part es aproximadament 4,5 vegades superior que en una gestació normal.

S’ha trobat diferències estadísticament significatives en la via del part, vaginal o cesària, al comparar els dos grups. Així el 34,4% de les gestacions amb RCF van finalitzar el part amb cesària en front del 15,8% del grup control ($p=0,002$) amb una OR de 2,79 (IC 95% 1,45 – 5,39). Així doncs, la probabilitat de que un embaràs amb RCF finalitzi amb cesària es 2,8 vegades superior que en una gestació normal (*Taula 2*).

La variable depenent RCF ha estat contrastada amb els nivells sèrics de la PAPP-A i β -hCG (MoM) com a variables independents per tal de comprovar si hi ha diferències estadísticament significatives. Els valors de la PAPP-A en el grup amb RCF van ser inferiors al grup control, mostrant una mitjana en el primer de 1,08 vs. 1,3 en el segon, amb una $p=0,015$ (*fig. 4*).

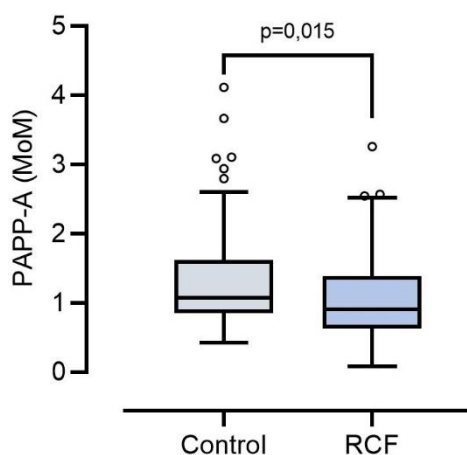


Fig. 4. Representació gràfica dels valors de la PAPP-A (MoM) en el grup control i en el grup RCF. La mitjana del grup control va ser de 1,3 i la del grup RCF 1,08 ($p=0,015$).

La β -hCG (*fig. 5*) mostra un comportament similar a la PAPP-A, la mitjana és més baixa en el grup RCF que en el control, concretament 1,29 vs. 1,43 encara que la diferència no ha estat estadísticament significativa ($p=0,264$).

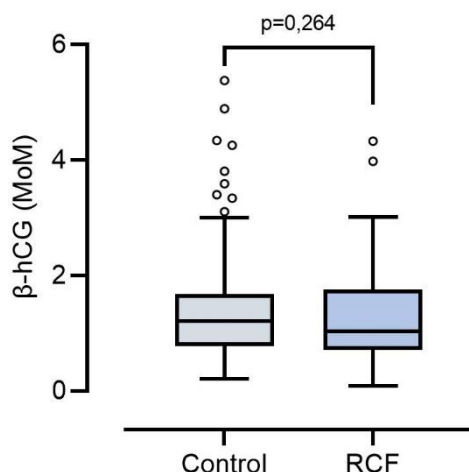


Fig. 5. Representació gràfica dels valors de la β -hCG (MoM) en el grup control i en el grup RCF. La mitjana del grup control va ser de 1,43 i la del grup RCF 1,29 ($p=0,264$).

Una altra de les variables que es van valorar va ser la TN ja que hi ha estudis que la correlacionen amb alteracions del creixement fetal⁶⁰. La mitjana en el grup control va ser de 1,59 mm. vs. 1,49 mm. en el grup RCF amb una $p=0,083$. Aquesta mínima diferència no va ser estadísticament significativa.

Es va mirar també si hi ha relació entre el pes del nadó al néixer amb la PAPP-A i la β -hCG en els casos amb RCF. El coeficient de correlació de Pearson per la primera variable va ser de 0,128 i per la segona de 0,101, molt baixes per pensar que hi estan relacionades.

Com ja hem pogut observar, la mitjana de la MoM de la PAPP-A en el grup amb RCF és significativament inferior a la del grup control (*fig. 4*). El següent pas és esbrinar si hi ha algun valor de la PAPP-A amb la suficient sensibilitat i especificitat que es pugui fer servir de punt de tall en la pràctica clínica per diferenciar gestacions amb risc de presentar RCF. Al tractar-se la PAPP-A d'una variable quantitativa es va implementar un anàlisi de corba ROC (*Receiver Operating Characteristic*) amb dues finalitats, primera determinar el punt de tall amb màxima sensibilitat i especificitat que es pugui fer servir com a test diagnòstic i segona avaluar la capacitat discriminativa d'aquest test es a dir la seva capacitat per diferenciar gestacions normals versus gestacions amb RCF.

La corba ROC s'obté amb el càlcul de la sensibilitat i especificitat per a detectar gestacions amb RCF per cada un dels valors de la PAPP-A i es representa en un gràfic en el que el eix de les Y correspon a la sensibilitat o proporció de veritables positius i el eix

de les X representa 1-especificitat o proporció de falsos positius. Els valors per a cadascun dels eixos varia entre 0 i 1 (0% i 100%).

El punt de tall que determina la sensibilitat i la especificitat més alta per a la PAPP-A és el que presenta l'índex de Youden (*J de Youden*) major, calculat segons la fórmula $[S+E-1]$ o el que és el mateix $[S-(1-E)]$. En la gràfica, aquest valor correspon al punt de la corba ROC més proper al angle superior-esquerra, es a dir el més proper a la sensibilitat i especificitat del 100%.

PAPP-A (MoM)	sensibilitat	especificitat	J de Youden
0,135	1	0,01	0,01
.../...	.../...	.../...	.../...
0,900	0,719	0,479	0,198
0,915	0,711	0,510	0,221
0,925	0,702	0,521	0,223
0,935	0,702	0,531	0,233
0,945	0,667	0,542	0,208
0,955	0,658	0,542	0,200
0,965	0,649	0,552	0,201
.../...	.../...	.../...	.../...
5,120	0,000	1	0,000

Taula 3. Representació d'alguns valors de la PAPP-A que conformen el gràfic de la corba ROC amb les seves corresponents sensibilitat, especificitat i J de Youden. En blau fort el punt de tall.

La *taula 3* representa diferents punts de tall per a la PAPP-A amb les seves corresponents sensibilitat i especificitat. El punt de tall òptim és que presenta el major índex de Youden (J) que es correspon amb la MoM de PAPP-A de 0,935 amb una J de 0,233 i una sensibilitat de 70,2% i una especificitat de 53,1%. Esta marcat en blau fort en la *taula 3*. Com podem observar malgrat la sensibilitat per aquest punt de tall és acceptable la especificitat és excessivament baixa com per poder-lo utilitzar en la pràctica clínica com a punt de tall. En la *figura 6* esta representada la corba ROC per la MoM PAPP-A.

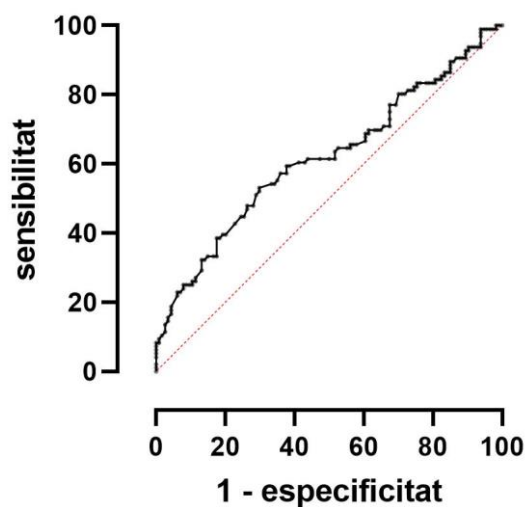


Fig. 6. Corba ROC per a la MoM PAPP-A. Representa la sensibilitat i la especificitat per diferents valors de la MoM PAPP-A en el diagnòstic de RCF.

Al avaluar la capacitat discriminativa de la PAPP-A per diferenciar les gestacions amb o sense risc de desenvolupar RCF ens hem de basar en el valor de l'àrea sota la corba ROC (*AUC, area under the curve*). Aquest valor posa de manifest la bondat del test per discriminar pacients amb o sense risc de desenvolupar RCF. La diagonal del gràfic representa la línia de no-discriminació ja que representa els punts amb la mateixa proporció de verdaters positius que de falsos positius. Com més a prop estigui la representació gràfica de la corba ROC de la diagonal menor serà la AUC i per tant, tindrà menys capacitat de discriminació. Com més s'allunyi de la diagonal, major serà la AUC i per tant, la prova tindrà més capacitat per diferenciar les gestacions amb risc.

El valor de la AUC varia entre 0,5 quan la representació gràfica coincideix amb la diagonal i no hi ha capacitat de discriminació i 1 quan la sensibilitat i la especificitat són del 100% i per tant ofereix una discriminació perfecta. En el nostre cas, la AUC per a la PAPP-A va ser de 0,62 amb un IC del 95% de 0,54 – 0,69 el que denota que té una baixa capacitat per discriminar gestacions amb risc de RCF.

Pel que fa referència a la β -hCG, ja vàrem comentar que no es van trobar diferències estadísticament significatives al comparar les mitjanes de la MoM entre el grup control i el grup amb RCF (*fig. 5*). Malgrat tot, al tractar-se també d'una variable quantitativa, es va implementar un anàlisi de corba ROC amb les mateixes finalitats que la PAPP-A (*fig. 7*).

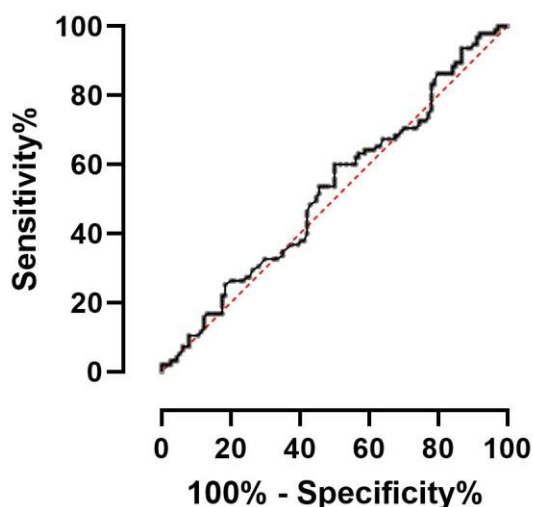


Fig. 7. Corba ROC per a la MoM β -hCG. Representa la sensibilitat i la especificitat per diferents valors de la MoM β -hCG en el diagnòstic de RCF.

La AUC va ser en aquest cas de 0,52 amb un IC del 95% de 0,45 – 0,60. La major part del gràfic coincideix amb la diagonal pel que presenta una AUC molt propera a 0,5 el que implica una molt baixa capacitat de discriminació. Per altre banda, donat que el IC del 95% inclou el valor 0,5 tampoc podem assegurar que la MoM de la β -hCG en la població en estudi pugui discriminar entre gestacions normals i gestacions amb risc de RCF. Per tant, creiem que amb aquestes condicions, no es pot cercar un punt de tall per a la MoM de la β -hCG amb la suficient sensibilitat i especificitat que pugui ser utilitzada de forma aïllada per diferenciar aquelles gestacions amb risc de desenvolupar RCF.

Donada la baixa rendibilitat de la MoM PAPP-A i la MoM β -hCG de forma aïllada com a factors predictors de gestacions amb risc de desenvolupar una RCF es va implementar un anàlisi estadístic multivariable amb la finalitat d'avaluar la influència de diferents variables independents en l'aparició de gestacions amb RCF. La regressió logística binària és un tipus d'anàlisi estadístic multivariant que té per objectiu avaluar la relació existent entre una sèrie de variables independents tant qualitatives com quantitatives, sobre una variable dependent qualitativa dicotòmica que només pot tenir dos possibles valors. En el nostre cas la variable dependent és RCF si/no. És útil per a modelar

la probabilitat d'un esdeveniment passant com a funció d'altres factors. La probabilitat de que s'expressi la variable dependent ve donada per l'expressió:

$$p(y) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k)}}$$

La y representa la variable dependent qualitativa dicotòmica que només pot prendre els valors 0 i 1 i la $p(y)$ seria la seva probabilitat que aniria des de 0 al 100%. La β_0 representa la constant de l'equació. Les x_k representen les variables independents, tant quantitatives com qualitatives amb els seus corresponents coeficients β_k que les modulen. La funció logística resultant és de tipus sigmoide i els valors que agafa estan compresos entre 0 i 1.

S'han inclòs en el model nou variables que han estat seleccionades per haver demostrat una relació significativa en l'anàlisi bivariada o bé per poder estar relacionades teòricament amb l'aparició de embarassos amb RCF. Aquestes variables són: edat materna, talla materna, pes matern en el primer trimestre de la gestació, paritat, hàbit tabàquic, MoM PAPP-A, MoM β -hCG, TN i sexe del RN. La variable dependent, com ja s'ha comentat, seria RCF si/no.

L'anàlisi de regressió logística binària es va practicar mitjançant el mètode *avançar per passos* (Wald) que té en compte l'estadístic de Wald per seleccionar les variables que formaran part de l'equació i eliminar del model aquelles variables sense significació estadística. La variable dependent (RCF) s'ha codificat com a 0 si no hi ha Restricció del Creixement Fetal i 1 si n'hi ha.

	B	Error est.	Wald	Sig.	Exp.(B)	IC 95% Exp.(B)
Fumadora	1,544	0,366	17,789	0,000	4,684	2,286 9,601
MoM PAPP-A	-0,545	0,247	4,847	0,028	0,580	0,357 0,942
Paritat	-0,643	0,308	4,362	0,037	0,526	0,288 0,961
Constant	0,356	0,370	0,921	0,337	1,427	- -

Taula 3. Resultats de la prova de regressió logística binària. En la construcció del model només s'han inclòs les variables fumadora, MoM PAPP-A i Paritat que amb l'estadístic de Wald han mostrat una relació significativa amb les gestacions amb RCF.

De totes les variables que van formar part del model, només l'hàbit tabàquic, la MoM de la PAPP-A i la paritat van mostrar estar relacionades amb la probabilitat de desenvolupar RCF durant la gestació. Totes les altres variables, inclòs la β -hCG han estat eliminades de l'equació (Taula 3).

El paràmetre B de la taula representa el coeficient de cada variable en la equació de regressió logística. Cal destacar els valors negatius de B en el cas de MoM PAPP-A i Paritat que s'ha d'interpretar com una relació inversa amb la RCF. Així, en el cas de la PAPP-A, al ser una variable quantitativa, significa que com més baixa sigui més alta és la probabilitat d'estar associada a RCF. En el cas de la paritat, al ser una variable qualitativa que només pren dos valors s'ha d'interpretar que s'associa a la nul·liparitat.

El paràmetre Exp.(B) està relacionat amb la *Odds ratio* (OR) i mesura la força de l'associació de la variable independent amb la variable en estudi, en aquest cas la RCF. Així, en el cas de la variable fumadora veiem que la OR és de 4,684 (IC 95% 2,286-9,601) el que significa que les gestants fumadores tenen 4,7 vegades més de possibilitats de desenvolupar una RCF que les no fumadores. En canvi, les OR de les variables MoM PAPP-A i Paritat estan per sota de 1 el que s'interpreta com una associació negativa amb la RCF. En aquests casos és convenient calcular la inversa per entendre millor la fortalesa de l'associació. Així, en el cas de la MoM de la PAPP-A seria $1/0,545 = 1,84$ vegades més probable desenvolupar un RCF quan els valors són baixos (IC 95% 1,06-2,80) i en el cas de la paritat seria $1/0,535 = 1,87$ vegades més probable una RCF en les gestants nul·líparas que en les múltiples (IC 95% 1,04-3,47).

Si construïm l'equació de regressió logística binària amb les dades que tenim, disposarem d'un model predictiu de RCF en base a les variables que formen part del model amb els seus corresponents coeficients. El resultat estarà comprès entre el 0 i el 1, es a dir, entre 0 i el 100% i s'ha d'interpretar com la probabilitat de desenvolupar una RCF en base als valors de les variables predictores o independents. Així tenim que la probabilitat de que es diagnostiqui una RCF en una gestant vindrà donada per:

$$p(RCF) = \frac{1}{1 + e^{-(0,365 + 1,544 \cdot [fumadora] - 0,545 \cdot [PAPP-A] - 0,643 \cdot [paritat])}}$$

La p(RCF) seria la probabilitat de desenvolupar una RCF en una gestació en base a les variables fumadora, PAPP-A i paritat. La variable predictora fumadora és qualitativa i només pot prendre dos valors: 0 no fumadora i 1 fumadora. La variable PAPP-A és quantitativa i per tant, pot prendre qualsevol valor. La variable paritat és qualitativa i només pot prendre el valor 0 per nul·lípara i 1 per múltipara. En la *taula 4* es mostren alguns exemples.

fumadora	paritat	PAPP-A	prob. RCF	risc %
0	0	0,45 (p5)	0,53	53
		1,04 (p50)	0,45	45
		2,54 (p95)	0,27	27
0	1	0,45 (p5)	0,37	37
		1,04 (p50)	0,30	30
		2,54 (p95)	0,16	16
1	0	0,45 (p5)	0,84	84
		1,04 (p50)	0,79	79
		2,54 (p95)	0,63	63
1	1	0,45 (p5)	0,74	74
		1,04 (p50)	0,67	67
		2,54 (p95)	0,47	47

Taula 4. Risc de RCF per diferents valors de les variables predictores. Codificació de les variables: fumadora 0=no 1=si; paritat 0=nul·lípara 1=múltipara. PAPP-A al ser una variable numèrica contínua s'han comptat els percentils 5, 50 i 95 a mode d'exemple.

Podem observar que el risc més alt correspon a la combinació de fumadora, nul·lípara i molt baixa PAPP-A (p5). Contràriament, el risc més baix correspon a la combinació no fumadora, múltipara i PAPP-A alta (p95). Per al càlcul de la funció logística s'ha utilitzat el full de càlcul MS Excel donada la complexitat de les operacions.

Amb la finalitat de calcular la sensibilitat, especificitat i els valors predictius de la prova vàrem classificar com a 1 o presència de RCF quan la probabilitat de RCF > 0,5 i com a 0 o no presència de RCF si la probabilitat de RCF < 0,5, sent la probabilitat de RCF = 0,5 el punt de tall.

D'aquesta manera podem seleccionar les gestants que presenten risc de desenvolupar RCF de les que no, en funció del resultat d'aplicar el model predictiu amb cada una de les variables predictores i veure la concordança dels resultats amb les veritables RCF (*Fig. 8 i Taula 5*).

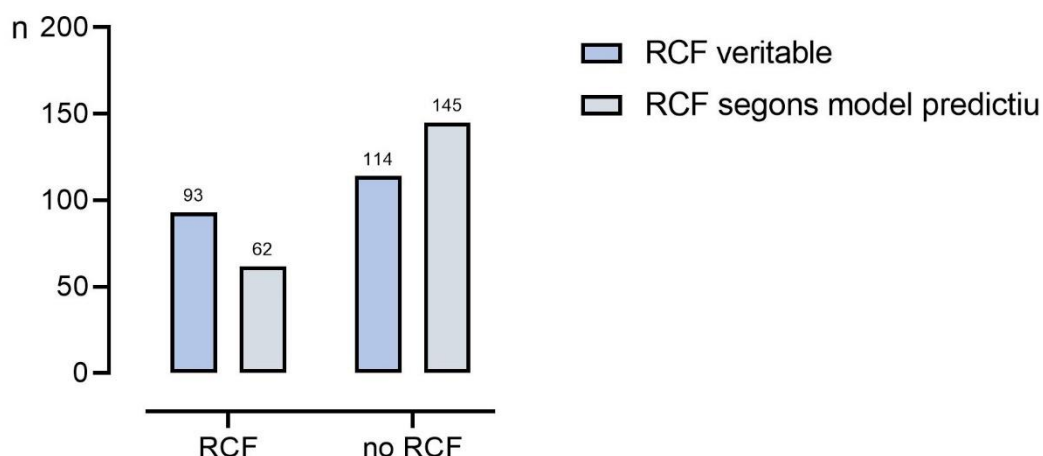


Fig. 8. Gràfic de resultats.

		Veritables RCF		
		positiu	negatiu	total
Risc RCF segons el model predictiu	positiu	45	17	62
	negatiu	48	97	145
	total	93	114	207

		IC 95%	
exactitud	68,60%	61,74%	74,76%
sensibilitat	48,39%	37,99%	58,92%
especificitat	85,09%	76,91%	90,83%
valor predictiu positiu	72,58%	59,56%	82,78%
valor predictiu negatiu	66,90%	58,53%	74,35%

Taula 5. Característiques del model predictiu com a prova diagnòstica.

Al observar el gràfic de la fig. 8 s'observa que en 31 casos las gestants no han estat correctament classificades, en concret, haurien d'haver estat diagnosticades de RCF i no ha estat així. No obstant, si miren el rendiment global del model, podem observar que té una exactitud de prop del 70%. La sensibilitat ha estat del 48,39% el que significa que pràcticament la meitat de les RCF han estat correctament classificades. La especificitat és del 85,09% el que implica que ha classificat correctament un alt percentatge de gestants sanes sense RCF. Es de destacar el valor predictiu positiu del 72,58% que s'ha d'interpretar com la capacitat que té el model predictiu per detectar les gestants amb RCF, bastant superior al valor predictiu negatiu del 66,9% que implica detectar gestants sanes amb una prova negativa.

En resum, podem destacar que el model predictiu de gestants amb RCF que presentem, presenta una exactitud no menyspreable amb una alta especificitat i alt valor predictiu positiu, malgrat tenir una baixa sensibilitat. Això significa la capacitat del model per detectar els individus sans davant un test negatiu i d'entre tots els test positius hi ha un alt percentatge d'individus afectes de RCF.

10. Discussió

La RCF és una afecció obstètrica amb importants repercussions en la morbiditat i mortalitat perinatal. Malgrat les causes poden ser múltiples, en la majoria dels casos hi ha implicada una disfunció placentària que impedeix el correcte aport de nutrients al fetus per al seu desenvolupament.

Els criteris ecogràfics mitjançant el control del creixement fetal i l'estudi Doppler de la circulació del fetus intraúter són, ara per ara, la millor manera de diagnosticar aquest problema. Cal, no obstant, implementar marcadors de RCF que ens posin de manifest d'una forma més precoç aquelles gestacions amb més risc, per tal de poder fer un seguiment més acurat i prevenir les complicacions.

Darrerament s'han publicat una sèrie d'estudis que relacionen nivells materns baixos de PAPP-A i en menor mesura de β -hCG amb mals resultats obstètrics⁶¹⁻⁶³. La teoria és que aquests marcadors estarien ja alterats durant el primer trimestre de la gestació i posarien de manifest d'una forma precoç una disfunció placentària que podria ser l'origen d'una RCF. Com ja s'ha comentat en aquest treball, tant la PAPP-A com la β -hCG estan relacionats amb el desenvolupament fetal de tal manera que les alteracions placentàries que cursen amb nivells baixos poden estar implicats en alteracions del creixement fetal.

Donat que el cribratge de cromosomopaties fetals és actualment una pràctica habitual en la majoria d'hospitals, és possible utilitzar també els valors de la PAPP-A i la β -hCG en el cribratge de gestacions amb risc de RCF sense que això impliqui un increment de la despesa sanitària.

Els nostres resultats han demostrat nivells MoM de PAPP-A significativament inferiors en el grup amb RCF respecte del grup control. No s'han pogut trobar diferències

en els nivells de β -hCG entre els dos grups d'estudi, malgrat la mitjana en el grup amb RCF és inferior a la del grup control però sense significació estadística.

Al estudiar altres factors de risc hem pogut comprovar una talla materna més baixa en el grup amb RCF amb una $p=0,014$ però al ajustar per IMC no s'ha trobat diferències.

En referència a la paritat s'ha trobat un 57,3% de nul·líparees en el grup de RCF vs. un 43,9% de nul·líparees en el grup control. Malgrat la diferència no és significativa ($p=0,052$) hem de dir que en l'anàlisi multivariable ha resultat ser una de les variables independents en la predicció de les gestacions amb RCF.

En referència a la ètnia, no es poden treure conclusions respecte a l'africana i oriental pel baix nombre de casos. No s'han trobat diferències entre caucàsiques i magrebines. Sembla lògic pensar que una entitat multifactorial com la RCF no estigui lligada a determinats grups ètnics si no a altres factors intrínsecs i extrínsecs.

Un 71,9% dels parts en el grup RCF han estat induïts en comparació amb el 35,1% del grup control. Aquesta diferència ha estat estadísticament significativa ($p<0,005$). Donat que es tracta de gestacions de risc és més probable que s'opti per la finalització de la gestació davant la sospita d'empitjorament dels signes de benestar fetal enlloc d'esperar l'inici espontani del part. La via del part està també correlacionada amb aquest factor de risc, ja que són més freqüents les cesàries en els parts induïts que en els d'inici espontani. Així, vam observar un 34,4% de cesàries en el grup de RCF vs. un 15,8% de cesàries en el grup control amb una $p=0,002$.

L'efecte del tabac sobre el pes fetal al naixement ha estat àmpliament referit en la literatura⁶⁴ i ha estat identificat com el principal factor de risc modificable per a la prevenció de la RCF en els països desenvolupats. El mecanisme exacte de per què el fum del tabac té la capacitat d'alterar el creixement fetal és desconegut, si bé s'especula amb un efecte citotòxic de la nicotina o per l'efecte vasoconstrictor en la circulació fetus-placentària. S'ha publicat⁶⁵ que el consum de tabac durant l'embaràs produeix una disminució de la PAPP-A i dels factors de creixement similars a la insulina (IGF-1 i IGF-2). Aquest fet recolza la hipòtesi, ja comentada en aquest treball, de que la PAPP-A actua com una proteasa regulant el sistema IGF i aquest regulant en creixement intrauterí. En la nostra sèrie un 40,9% de les gestants amb RCF eren fumadores vs. 12,3% en el grup control. Aquesta diferència va ser estadísticament significativa ($p<0,005$) amb una OR

de 4,94 (IC 95% 2,46-9,89) el que mostra la força de l'associació i s'ha d'interpretar que una gestant fumadora té un risc quasi 5 vegades superior de desenvolupar un fetus amb RCF que una no fumadora. Aquesta associació es manté en l'anàlisi multivariable mostrant ser el factor de risc independent que més pes té en la equació de regressió logística predictora de RCF.

Donat que la mitjana de la MoM PAPP-A era més baixa en les gestacions amb RCF i aquesta diferència era estadísticament significativa, vam implementar un anàlisi de corba ROC per intentar buscar un punt de tall amb una alta sensibilitat i especificitat que ens servís per diferenciar aquelles gestacions amb risc de desenvolupar una RCF. Aquest mateix anàlisi ho vam fer també amb la β -hCG malgrat no haver trobat diferències de la seva MoM entre els dos grups.

En referència a la PAPP-A va mostrar una AUC de 0,62 (IC 95% 0,54-0,69) el que implica una baixa capacitat discriminatòria. El punt de tall que vàrem obtenir va ser d'una MoM de PAPP-A de 0,935 que presenta una sensibilitat 0,70 i una especificitat de 0,53, massa baixes com per poder ser utilitzades en la pràctica clínica.

Donat que la AUC de la β -hCG va ser encara pitjor que la de la PAPP-A, concretament de 0,52 (IC 95% 0,45-0,60) vàrem renunciar a calcular el seu punt de tall.

Podem concloure que tant la MoM PAPP-A com la MoM β -hCG, per si soles, tenen una baixa capacitat predictora durant el primer trimestre per discriminar aquelles gestacions amb risc de desenvolupar una RCF.

Amb la finalitat de millorar la capacitat predictiva hem volgut desenvolupar un model de predicció basat en algorismes que combinen marcadors bioquímics i factors de risc materns, que per separat no tenen prou poder discriminatori però al combinar-los milloren considerablement.

Així, mitjançant un anàlisi de regressió logística binària s'ha seleccionat aquelles variables independents relacionades amb la probabilitat o no de desenvolupar una RCF. Les tres variables són l'hàbit tabàquic, la paritat i la MoM de la PAPP-A. Les demés variables del estudi han estat descartades. El tabaquisme és la que presenta una associació més forta amb una OR de 4,68 (IC 95% 2,29-9,60). La paritat i la MoM PAPP-A presenten una relació inversa, de tal manera que a menys paritat (nul·lípara) més possibilitat de RCF i a menys MoM PAPP-A més possibilitat de desenvolupar una RCF. La

combinació de les tres variables independents amb els seus corresponents coeficients i la constant del model conformen un model predictiu amb unes dades molt més interessants. La probabilitat més alta seria en aquelles pacients nul·lípare, fumadores i amb MoM PAPP-A baixes. La probabilitat més baixa seria en gestants múltiples, no fumadores i amb MoM PAPP-A altes. Per facilitar el càlcul de la complexa equació es recomanable utilitzar un full de càlcul.

Amb aquest model s'obté una exactitud del 68,6% (IC 95% 61,7-74,8) quan el comparem amb el patró or per al diagnòstic de RCF. Malgrat s'obté una sensibilitat baixa del 48,4% (IC 95% 37,9-58,9) la especificitat és del 85,1% (IC 95% 76,9-90,8) el que implica una alta capacitat per diferenciar les gestants sanes. El VPP és del 72,6% (IC 95% 59,6-82,8) el que significa que de tots els test positius, classifica correctament aquest percentatge i el VPN és del 66,9% (IC 95% 58,5-74,4) el que vol dir que de tots el test negatius, classifica correctament quasi el 67% dels casos.

Podem concloure que malgrat haver millorat la S, E i valors predictius amb el model multivariable, els resultats no són suficients per la seva utilització clínica com a prova de cribatge en la detecció de gestacions amb risc de desenvolupar una RCF. No obstant, creiem que davant la presència d'un risc alt al aplicar el model, té la suficient evidència per al clínic per establir un risc individual per a cada pacient que permeti adoptar estratègies de vigilància específiques.

Al marge de totes aquestes consideracions, creiem són necessaris més estudis prospectius, de caràcter multicèntric, amb assignació aleatòria dels grups i amb un seguiment a llarg termini per tal d'obtenir resultats més concloents.

11. Conclusions

- S'ha trobat associació entre nivells baixos de la MoM PAPP-A en el primer trimestre de la gestació i la presència de RCF.
- L'associació de la MoM PAPP-A amb la RCF no és clínicament rellevant ja que no s'ha pogut trobar un punt de tall amb la suficient sensibilitat, especificitat i valors predictius per utilitzar-lo com a test diagnòstic en la pràctica clínica.
- No s'ha trobat associació entre la MoM β -hCG en el primer trimestre de la gestació i la presència de RCF.
- La construcció d'un model multivariable millora considerablement la capacitat predictiva de gestacions amb RCF amb una especificitat i valors predictius acceptables però amb una baixa sensibilitat.
- L'hàbit tabàquic ha demostrat ser un factor independent de risc molt important en el desenvolupament de RCF. S'ha trobat una forta associació tant de forma aïllada com formant part d'un model predictiu multivariable.

12. Bibliografia

1. Bernstein I, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Annas GJ, et al., eds. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:863–86.
2. Tuuli M, Odibo A. The role of serum markers and uterine artery Doppler in identifying at risk pregnancies. *Clin Perinatol*. 2011;38(1):1-19.
3. Salazar R, Ibarra A, Iduma M, Leyva R. Evaluación de la Proteína A plasmática asociada al embarazo como marcador único durante el primer trimestre. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76(10):576-581.
4. Baschat AA. Fetal growth disorders in high risk pregnancies management options. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). Saunders Elsevier (Publ). Philadelphia, 2006. Chap 12. pp 240-71.
5. Tuuli M, Odibo A. The role of serum markers and uterine artery Doppler in identifying at risk pregnancies. *Clin Perinatol*. 2011;38(1):1-19.
6. Ong C, Liao A, Spencer K, Munim S, Nicolaidis K. First trimester maternal serum free beta human chorionic and pregnancy associated plasma protein as predictors of pregnancy complications. *BJOG*. 200;107(10):1265-1270.
7. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. 2002;22:778-782.
8. Gerulewicz D, Hernández E. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. *Perinatol Reprod Hum*. 2005;19:106-117.
9. Alvarez Silveiras E, Vazquez Rodriguez M, Castro Vilar L, Alves Perez M. Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas *Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia*. 2014;41(3):112-121.
10. Spencer K, Cowans N, Nicolaidis K. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2008;28(1):7-10.
11. Dugoff L, Hobbins J, Malone F, Porter T, Luthy D, Comstock C et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(4):1446-1451.
12. Dugoff L. First and Second-Trimester Maternal Serum Markers for Aneuploidy and Adverse Obstetric Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(5):1052-1061.
13. Ghasemi-Tehrani H. Relationship Between Pregnancy Complications and Serum Pregnancy Associated-Plasma-Protein-A and Free- β -Human Chorionic Gonadotropin in the First Trimester Among Iranian Women. *J Family Reprod Health*. 2017;11,4:219-224.
14. F.Figuerras-E.Gratacós. Alteraciones del Crecimiento Fetal, en Gratacos et al., *Medicina Fetal*,. Primera Edición, Madrid, Editorial Panamericana 2007, 639-650.

15. Chahuan S. et al., Intrauterine growth restriction: comparison of american college in obstetrics and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *AJOG* 2009; 200:409.e1-409.e6.
16. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Apr;204(4):288-300.
17. Domingo S, Perales A, Barrachina R, Domingo J, Cervera J, Casanova A, Monleón J. Validación de fórmulas predictoras del peso fetal. *Acta Ginecol.* 1997;54:223-8.
18. Resnik R. Fetal growth restriction: Management. 2008 UpToDate. Disponible en: www.uptodate.com.
19. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:81-6.
20. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002;99:490-6.
21. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Sem Perinatol.* 2004;28:67-80.
22. Luckas M. Fetal growth restriction in Obstetrics and Gynecology. An evidence-based text for MRCOG. Luesley DM, Baker PN (eds). Arnold (Publ). London 2004. pp 245-52.
23. RCOG Guideline No. 31. The investigation and management of the small for gestational age fetus. November 2002. Available at: www.rcog.org.uk.
24. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Perfil biofísico para la evaluación fetal en embarazos de alto riesgo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.updatesoftware.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Sem Perinatol.* 2004;28:67-80.
26. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:617-2.
27. Yaron, Y., Heifetz, S., Ochshorn, Y., Lehavi, O. and Orr-Urtreger, A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002 Sep;22(9):778-82.
28. Kaijomaa, M., Ulander, V. M., Hamalainen, E., Alfthan, H., Markkanen, H., Heinonen, S. and Stefanovic, V. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2016 Dec;36(12):1115-1120.
29. Patil, M., Panchanadikar, T. M. and Wagh, G. Variation of PAPP-A level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Obstet Gynaecol India.* 2014 Apr;64(2):116-9.
30. Loncar, D., Varjadic, M. and Arsenijevic, S. Vojnosanit. Significance of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) concentration determination in the assessment of final outcome of pregnancy. *Pregl.* 2013 Jan;70(1):46-50.

31. Scott, F., Coates, A. and McLennan, A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimestre PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009 Jun;49(3):258-62.
32. Morris, R. K., Bilagi, A., Devani, P. and Kilby, M. D. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Mar;37(3):253-265.
33. Lo, T. K., Yuen-Kwong Chan, K., Sik-Yau Kan, A., Pui-Wah Hui, A., Wan-Man Shek, N. and Hoi-Yin Tang, M. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) to predict adverse fetal outcomes in Chinese: What is the optimal cutoff value?. *J Obstet Gynaecol.* 2016 Oct;36(7):902-903.
34. Spencer, C. A., Allen, V. M., Flowerdew, G., Dooley, K. and Dodds, L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008 Nov;28(11):1029-36.
35. Kaijomaa, M., Rahkonen, L., Ulander, V. M., Hamalainen, E., Alfthan, H., Markkanen, H., Heinonen, S. and Stefanovic, V. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jan;136(1):76-82.
36. Breeze ACG, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Sem Fetal Neonat Med.* 2007;12:383-97.
37. Van Ravenswaaij, R., Tesselaar-van der Goot, M., de Wolf, S., van Leeuwen-Spruijt, M., Visser, G. H. and Schielen, P. C. First-trimester serum PAPP-A and β hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2011 Jan;31(1):50-7.
38. Kavak, Z. N., Basgul, A., Elter, K., Uygur, M. and Gokaslan, H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2006;34(2):145-8.
39. Saruhan, Z., Ozekinci, M., Simsek, M. and Mendilcioglu, I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(2):225-8.
40. Barrett, S. L., Bower, C. And Hadlow, N. C. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn.* 2008 Jan;28(1):28-35.
41. Quattrocchi, T., Baviera, G., Pochiero, T., Basile, F., Rizzo, L., Santamaria, A., Corrado, F. and D'Anna, R. Maternal serum PAPP-A as an early marker of obstetric complications?. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(1):33-6.
42. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118(2):223-36.
43. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(6):3149-53.
44. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 1999;14 Suppl 2:90-6.

45. Rizzo G, Silvestri E, Capponi A, Servadei F, Pietrolucci ME, Capece A, *et al.* Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):253-7.
46. Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K. First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(3):240-2.
47. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1995;15(13):1227-40.
48. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, *et al.* Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(7):1003-8.
49. Quattrocchi T, Baviera G, Pochiero T, Basile F, Rizzo L, Santamaria A. Maternal serum PAPP-A as an early marker of obstetric complications? *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(1):33-6.
50. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak- Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first- trimester maternal serum free-BHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23:990-6.
51. 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.
52. Velazquez Nelson. La hormona gonadotrofina corionica humana: Una molecula ubicua y versatil. Parte I. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2014 Jun; 74(2): 122-133.
53. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 1992 Jul;80(1) 83-86.
54. Rao CV, Lei ZM. The past, present and future of nongonadal LH/hCG actions in reproductive biology and medicine. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269: 2-8.
55. Jameson JL, Hollenberg AN. Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev* 1993; 14: 203-21.
56. Yang M, Lei ZM, Rao Ch V. The central role of human chorionic gonadotropin in the formation of human placental syncytium. *Endocrinology* 2003; 144: 1108-20.
57. Ticconi C, Zicari A, Belmonte A, Realacci M, Rao Ch V, Piccione E. Pregnancy-promoting actions of HCG in human myometrium and fetal membranes. *Placenta* 2007; 28 (Suppl. A): S137-S143.
58. O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Johnston H. The foetal Leydig cell— differentiation, function and regulation. *Int J Androl* 2006; 29: 90-5; discussion 105-8.
59. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J *et al.* Customized birthweight standarts for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136:20-4.
60. Souka AP, Papastefanou I, Pilaris A, Michalitsi V, Kassanos D. Performance of third-trimester ultrasound for prediction of small-for-gestational-age neonates and evaluation of contingency screening policies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:535-42.

61. Kirkegaard T., Henriksen B., Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation of risk of delivering a small-for-gestational-age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:341-7.
62. Fox NS., Chansen ST. First trimestre pregnancy associates plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diag.* 2009;29:1244-8.
63. Kwik M., Morris J. Association between first trimestre maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:438-42.
64. Pollack H, Lantz PM, Frohna JG. Maternal smoking and adverse birth outcomes among singletons and twins. *Am J Public Health.* 2000;90:395-400.
65. Chelchowska M, Aciejewski T, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. The pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor system in response to cigarette smoking. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2377-80.

13. Annex. Autorització Comissió Bioètica.



Sr. Ramon Armengol Naranjo

Benvolgut Sr. Armengol,

La Comissió de Bioètica del Pius Hospital de Valls ha valorat favorablement, a data 15 de juny de 2021, la seva proposta pel treball de recerca: **relació entre nivells sèrics baixos de PAPP-A i B-hCG en el primer trimestre de la gestació amb resultats obstètrics adversos**, atès que s'ajusta al procediment i circuit establert pels estudis, assajos i projectes d'investigació de la nostra Institució.

El Pius Hospital de Valls valora molt positivament la participació en estudis d'investigació, treballs de recerca i publicacions científiques que es puguin realitzar.

Us recordem l'obligació de respectar la Llei de Protecció de Dades i el Consentiment informat dels professionals de la salut.

Restem a la vostra disposició per qualsevol dubte o aclariment.

Molt cordialment,

Montserrat Pie
Secretària Comissió Bioètica



Elena Ferré
Presidenta Comissió de Bioètica

Valls, 15 de juny de 2021