

Proteína plasmática A asociada al embarazo y fracción β de gonadotropina coriónica humana en pacientes con resultados materno y perinatal adverso. Informe preliminar

Drs. Marianela Rivas¹, Xiomara González^{1,2}, Harold Guevara³

¹Doctorado en Ciencias Médicas / Unidad de Perinatología. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Perinatología, Hospital Dr. "Adolfo Prince Lara". ²Departamento Clínico Integral de la Costa. Puerto Cabello. ³Departamento de Salud Pública, sede Carabobo. Universidad de Carabobo.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el comportamiento de marcadores bioquímicos: proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y fracción β de la hormona gonadotropina coriónica (β hCG) con resultado materno y perinatal adverso en el Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara".

Métodos: Estudio prospectivo, comparativo en 35 gestantes con embarazos simples entre las 11 y 13 semanas + 6 días y resultado del embarazo conocido. Se realizó tamizaje combinado: translucencia nucal, hueso nasal, ductus venoso, longitud craneocaudal y marcadores bioquímicos (PAPP-A y β -hCG). Se determinó la concentración de PAPP-A y β -hCG y sus resultados se expresaron en MoM. Variables cuantitativas fueron expresadas en media y desviación estándar (DE), cualitativas en porcentajes y se compararon estas variables entre el grupo de gestantes con resultado materno perinatal normal (RMPN) y adverso (RMPA) con la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados: 71 % tuvieron un RMPN y 29 % RMPA. No se encontraron diferencias entre los grupos respecto a edad materna, peso materno, IMC, paridad, presión arterial. La PAPP-A expresado en MoM presentan un valor más alto en las embarazadas que tuvieron un RMPA (1,07 vs 1,43) siendo estadísticamente significativo, los valores de β -HCG tuvieron valores más altos (0,60 vs 0,76) entre el grupo con RMPA en relación al grupo con RMPN sin llegar a la significancia estadística.

Conclusión: Valores de la MoM PAPP-A difieren en las embarazadas con RMPA de aquellas con resultado normal, pero con valores mayores en las primeras, contrario a lo encontrado en la mayoría de las publicaciones estudiadas, iguales hallazgos con la β -hCG. Se debe profundizar en estos estudios para verificar los resultados encontrados.

Palabras clave: Proteína plasmática A asociada al embarazo. Fracción β de la hormona gonadotropina coriónica. Resultado materno – perinatal.

SUMMARY

Objective: To evaluate the behavior of biochemical markers PAPP-A and β hCG with adverse pregnancy and perinatal outcomes.

Methods: Prospective, comparative study in 35 pregnant women with singleton pregnancies between 11 and 13 weeks + 6 days and outcome of pregnancy known. Nuchal translucency, nasal bone, ductus venosus, rump length and biochemical markers (PAPP-A and β -hCG) combined screening was performed. The concentration of PAPP-A and β -hCG was determined and the results were expressed in MoM. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD), and these percentages qualitative variables between the group of pregnant women with a normal perinatal maternal outcome (NPMO) and adverse (AMPO) with the U Mann-Whitney test were compared.

Setting: Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara".

Results: 71 % had a NPMO and 29 % had an AMPO. No differences between the groups in respect of maternal age, maternal weight, BMI, parity, blood pressure were found. PAPP-A MoM have expressed a higher value in pregnant having an AMPO (1.07 vs 1.43) were statistically significant, the values of β -HCG had higher values (0.60 vs 0.76) between the group with AMPO relative to NPMO group without reaching statistical significance.

Conclusion: MoM values of PAPP-A differ in pregnant with AMPO than in those with normal results, but with higher values in the first opposite to that found in most of the studied publications, the same findings with β -hCG. Thus, it should look into these studies to verify the results found.

Key words: Pregnancy-associated plasma protein-A. Free β -human chorionic gonadotropin. Maternal and perinatal outcome.

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de la medicina perinatal, es tratar de predecir los resultados maternos y perinatales adversos tales como: pérdida del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), preeclampsia (PE) y parto pretérmino (PP) entre otros (1). Estas complicaciones son comunes y contribuyen de manera relevante en la morbimortalidad materna y perinatal. Recientes evidencias sugieren que aunque se manifiestan tardíamente en el embarazo, su patología subyacente se inicia en fases tempranas de la gestación (1,2).

Es así como estos hallazgos han aumentado el interés de los especialistas, y las investigaciones se han centrado en la búsqueda de pruebas (marcadores) que puedan predecir en etapas más tempranas del embarazo la aparición de complicaciones.

Por otra parte, el tamizaje prenatal para el síndrome de Down y otras aneuploidías han sido establecidas como una práctica de rutina alrededor del mundo. La metodología con la cual se ha desarrollado y refinado en las últimas décadas puede realmente ser adaptada para el tamizaje de resultados adversos del embarazo como PE, RCIU y PP. Muchos marcadores bioquímicos y ultrasonográficos han sido estudiados recientemente (1,3-5).

El tamizaje combinado del primer trimestre incorpora edad materna, ultrasonido fetal (traslucencia nuchal) y marcadores bioquímicos como proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica (β hCG) (6). Desde la introducción de este test numerosos autores han evidenciado la asociación entre niveles bajos de PAPP-A en fetos normales sin aneuploidías y resultado adverso del embarazo (7-10). Goetzinger y col. (11) pudieron demostrar un incremento de más del doble en el riesgo de PP antes de las 32 semanas y pequeños para la edad gestacional en embarazos con niveles de PAPP-A ubicados por debajo del percentil 10 y 5 respectivamente.

Otros interesantes estudios realizados en Estados Unidos y en el Reino Unido demostraron una asociación entre niveles bajos de PAPP-A y resultados del embarazo adversos que incluyen PEE, como son los estudios de Dugoff y col. (12) y Spencer y col. (13). El primero usando los datos de más de 32 000 mujeres en el ensayo FASTER de evaluación de riesgo en el primer y segundo trimestre evidenciaron una relación entre las disminuciones de los niveles por debajo del percentil 10 y el desarrollo de PEE, RCIU, abortos y PP. Por su parte el segundo, con

datos de más de 45 000 mujeres en el Reino Unido señalaron un riesgo mayor de 3 veces de desarrollar RCIU, PP y PEE antes de las 34 semanas, así como un riesgo 2 veces mayor de pérdida fetal antes de las 24 semanas en aquellas mujeres que presentaron niveles de PAPP-A menor del percentil 5.

Gonen y col. (14) evaluando los niveles séricos de hCG y el riesgo de complicaciones del embarazo y resultado perinatal adverso en las semanas 16-20, hallaron que las pacientes con niveles elevados de la hormona presentaron un riesgo significativamente más alto para PEE y RCIU que aquellas que presentaron valores normales.

En los estudios de Ong y col. (8) en una investigación de más de 5 000 embarazadas a quienes se les realizó pesquisa del primer trimestre para cromosomopatía, se observó que los niveles de hCG en suero materno disminuyeron en las gestaciones, que posteriormente desarrollaron complicaciones como abortos, RCIU, hipertensión gestacional o diabetes gestacional.

Wortelboer y col. (15) investigando el valor predictivo de PAPP-A, β hCG, proteína plasmática 13 (PP 13) y factor de crecimiento placentario (PIGF) en el primer trimestre en un estudio de casos y controles, encontraron que el PIGF y la PP 13 estaban disminuidas en las pacientes que desarrollaron PE/E con mediana de 0,73 MoM y 0,68 MoM respectivamente ($P < 0,0001$ para ambos marcadores). La PAPP-A estaba disminuida, con una mediana de 0,82 MoM ($P < 0,02$), mientras que la β hCG no difirió entre las pacientes que desarrollaron PE/E y los controles. En la PEE complicada con RCIU, todos los marcadores bioquímicos excepto la β hCG presentaron valores bajos. Los autores concluyeron que este modelo combinado de PP 13 y PIGF tienen una tasa de predicción de 44 % y 54 % respectivamente con una tasa de 5 % y 10 % de falsos positivos.

Son varios los autores (16-20) que han hallado relación entre los valores alterados de PAPP A y β hCG en suero materno e incremento de los resultados adversos en el embarazo incluyendo pérdida de la gestación. PE, RCIU, PP.

Por lo anteriormente expuesto surgió la inquietud de la realización del presente estudio, cuyo objetivo fue relacionar el comportamiento de los marcadores bioquímicos PAPP-A y β hCG con el resultado materno y perinatal.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo y comparativo, realizado entre el 1 de enero y el 30 de septiembre

de 2013, en gestantes atendidas en el Servicio de Perinatología del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, Estado Carabobo, siendo un hospital con un promedio de 2 000 nacimientos al año. Se seleccionaron 35 gestantes con embarazos simples entre las 11 semanas y 13 semanas + 6 días, con resultado del embarazo conocido. A todas las pacientes les fue realizado el tamizaje combinado que en nuestra institución se realiza según las pautas de la Fetal Medicine Foundation (21): marcadores ecográficos: translucencia nugal, hueso nasal, ductus venoso y longitud craneocaudal (LCC entre 45 y 84 mm), marcadores bioquímicos (PAPP-A y β -hCG). Durante el primer control se recolectó la historia materna en cuanto a edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), presión arterial media (TAM), etnia, paridad, hábitos tabáquicos durante el embarazo, historia de diabetes, hipertensión arterial crónica, preeclampsia anterior, métodos de concepción (gestación espontánea o con técnicas de reproducción asistida). La edad gestacional fue determinada en base a su último período menstrual o de los datos obtenidos de la ecsonografía del primer trimestre.

La extracción de la muestra sanguínea para la determinación de los parámetros bioquímicos (PAPP-A y β hCG) se realizó generalmente el mismo día del estudio ultrasonográfico, siendo posible realizarlo unos días antes o después del mismo.

Acada una de las pacientes se les tomó una muestra venosa simple de aproximadamente 8 mL, la cual fue centrifugada para obtención del suero, fue alícuotada, colocada en 2 tubos de microcentrífuga y congelada a -20°C para su posterior análisis.

Estas muestras fueron procesadas empleando el Immulite/Immulite 1 000 PAPP-A, ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida para la medición cuantitativa de la PAPP-A, expresada en mIU/mL, y el Immulite/Immulite β hCG, ensayo secuencial inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida para la medida cuantitativa de la subunidad β hCG libre expresada en ng/mL, ambos procesados en el autoanализador Immulite one® (Siemens Medical Solution Diagnostics, Los Ángeles, CA) (22). Los niveles plasmáticos de PAPP-A y β hCG utilizados en el estudio fueron presentados en los niveles corregidos, convertidos a múltiplos de la mediana (MoM) corregidos según peso, hábitos tabáquicos e IMC.

Como resultado materno y perinatal adverso se consideró: Pérdida gestacional, muerte perinatal, presencia de PE, RCIU y PP.

La participación de las embarazadas en la investigación se llevó a cabo previa información de los objetivos y procedimientos del estudio y posterior consentimiento informado por escrito de las mismas o de su representante en caso de ser adolescente. Esta investigación contó con el aval de la Comisión Científica de la institución.

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos con el programa informático Microsoft Office Excel® 2007, utilizando para el análisis respectivo el paquete estadístico de Excel® 2007 y Epi Info versión 3.4. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar (DE) y las cualitativas en porcentajes. Se determinó por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución normal de las variables utilizando para las comparaciones la prueba *t* asumiendo varianzas iguales, en caso contrario se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney; para las variables cualitativas la prueba de Chi cuadrado o prueba de Fisher según el caso, teniendo un valor de $P < 0,05$ para la significancia estadística (23).

RESULTADOS

De las 35 gestantes estudiadas 25 (71 %) tuvieron un resultado materno perinatal normal (RMPN) y 10 casos (29 %) presentaron resultado materno perinatal adverso (RMPA) representados de la siguiente manera: 4 casos (11,42 %) de P/E, 3 casos (8,57 %) de RCIU, 2 casos de PP (5,71 %) y 2 casos (5,71 %) de aborto, uno de los casos de PE también fue de pretérmino. Entre las pacientes 9 (25,7 %) cursaba la undécima semana, 8 (22,85 %) la décima segunda y 18 (51,42 %) la décima tercera semana. Todas las pacientes tuvieron gestación espontánea, sin técnicas de reproducción asistida, ninguna presentaba hábitos tabáquicos. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a edad materna, peso materno, IMC, paridad, tensión arterial (TA) sistólica y diastólica. (Ver Cuadro 1).

El 60 % de las pacientes (21 pacientes) presentaron antecedentes familiares de hipertensión arterial, de las cuales 8 pacientes (22,5 %) tuvieron RMPA, con un RR de 2,08 (IC 95 %: 0,52-8,32), sin significancia estadística; 8,5 % mostraron antecedentes personales de PE en embarazos anteriores.

Los valores de los marcadores bioquímicos estudiados se muestran en el Cuadro 2, observándose

PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO

que la PAPP-A expresada en MoM presenta un valor más alto en las embarazadas que tuvieron un RMP adverso (1,07 vs 1,43) y el cual fue estadísticamente significativo, Cuadro 2.

Igualmente los valores de la β hCG tuvieron valores más altos (0,76 vs 0,60) entre el grupo con RMP adverso en relación al grupo con RMP normal sin llegar a la significancia estadística, Cuadro 2.

Cabe destacar que el mínimo valor de MoM PAPP-A fue de 0,95 en una paciente que desarrollo PE y el máximo valor MoM PAPP-A fue de 2,46 en una paciente con aborto tardío. El mínimo valor de MoM β hCG fue 0,2 y el máximo valor MoM β hCG fue de 1,83, ambos en pacientes con RMPN.

DISCUSIÓN

Es indudable, que aquellas patologías que conllevan un aumento en la morbilidad perinatal deben ser investigadas y enfrentadas, de ahí que los

programas de prevención de estas entidades tengan legitimidad en las estrategias terapéuticas.

Este es un estudio prospectivo donde podemos evidenciar que las pacientes que presentaron RMP normal presentaron una mediana MoM PAPP-A menor que la de quienes presentaron RMP adverso 1,07 vs 1,43, por otra parte las pacientes que presentaron RMP adverso presentaron una mediana MoM β hCG mayor que las que presentaron RMP normal, aunque este último no fue estadísticamente significativo.

Los resultados de esta investigación confirman lo establecido previamente por otros autores de la asociación entre niveles alterados de PAPP-A y desarrollo de resultados del embarazo adverso, pero a diferencia de la mayoría de los autores, en la presente investigación estos valores están elevados en relación con los que tienen resultado del embarazo normal (1,7,9-11). Dugoff y col. (12) demostraron que la mujeres con niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre fueron más propensas a desarrollar PE junto

Cuadro 1.

Características maternas en la población estudiada

Características maternas	RMP normal N = 25	RMP adverso N = 10	P
Edad en años, media (DE)	29,76 (5,04)	29,20 (3,36)	0,75
Peso materno en kg, media (DE)	71,79 (15,34)	74,31 (22,40)	0,70
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,06 (5,72)	27,56 (5,9)	0,82
Paridad			
Nulípara, n (%)	15 (83)	3 (17)	0,2184*
PA sistólica en mmHg, media (DE)	105,92 (8,71)	108,80 (13,79)	0,46
PA diastólica en mmHg, media (DE)	66,56 (8,09)	70,20 (13,35)	0,33

Comparación de grupos con prueba T asumiendo varianza iguales, * Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 2.

Valores de la PAP-P y β hCG en la población estudiada

	RMP normal n = 25	RMP adverso n = 10	P
MoM PAP-P mediana (rango)	1,07 (0,56 – 5,66)	1,43 (0,91 - 3,04)	0,041
MoM B-HCG, mediana (rango)	0,60 (0,20 – 2,53)	0,76 (0,25 – 1,46)	0,324

con otros resultados adversos como RCIU; pero en relación con la β hCG estos autores no encontraron asociación de este marcador y el desarrollo de PE.

Similares a los estudios de Dugoff y col. (12) son los de Ong y col. (8), quienes demostraron en 5 584 pacientes una asociación entre niveles bajos de PAPP-A y complicaciones del embarazo. En contraste con nuestros resultados en el cual la MoM PAPP-A fue superior en los casos de embarazos complicados. Estos mismos autores encontraron una asociación significativa entre los niveles menores de percentil 10 de la β hCG y el desarrollo de PE. En el presente estudio los valores de la β hCG fueron mayores en las que desarrollaron PE y otros resultados adversos en relación con las que presentaron resultados normales, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Por otra parte Mikat y col. (24) encontraron niveles elevados de β hCG en el primer trimestre en aquellas pacientes que desarrollaron PE de aparición tardía (después de las 34 semanas) y no observaron diferencias en los niveles de PAPP-A en el grupo que desarrollo PE en relación con las que no la desarrollaron la enfermedad.

Smith y col. (20) en el año 2002 realizaron un estudio multicéntrico incluyendo 8 839 pacientes, evaluando la relación de la PAPP-A y el riesgo de desarrollar eventos perinatales adversos en el primer trimestre, observaron que las pacientes que presentaron valores de PAPP-A por debajo del percentil 5 en la semana 8 a 14 de gestación tuvieron un riesgo elevado de RCIU, PP, PE y fetos muertos, por otra parte encontraron que los niveles de β hCG no tenían valor predictivo para el posterior desarrollo de PE u otros resultados adversos del embarazo. En nuestra investigación por el contrario, en relación con la PAPP-A se encontraron valores mayores en aquellas pacientes que desarrollaron eventos perinatales adversos y no se encontró relación con los valores alterados de la β hCG y RMPA.

Por su parte Spencer y col. (25) encontraron que los niveles séricos de PAPP-A, β hCG, Activina A e Inhibina A estaban significativamente elevados en las pacientes que desarrollaron PE, lo cual es similar a este estudio, en relación con la PAPP-A, con la particularidad de que estas pacientes se encontraban en el segundo trimestre (22 a 24 semanas) con una media MoM de 1,62 del grupo que desarrollo PE vs una media MoM de 1,00 para la PAPP-A y una media de MoM 1,98 vs 1,0 para la β hCG.

Los niveles séricos maternos de PAPP-A en aquellos embarazos que subsecuentemente desarrollaran PE, u

otro resultado adverso del embarazo, se encuentran disminuidos entre las 11 y 14 semanas de gestación (8,9,12,13,25-27) y moderadamente incrementados entre las 22 y 24 semanas. En las mujeres con PE en el tercer trimestre los valores están aumentados (1,7,9-11). Los niveles séricos maternos de β hCG en aquellas mujeres que subsecuentemente desarrollarán PE están medianamente disminuidos entre las 11 y 14 semanas (8,13). Entre las 15 y 20 semanas de embarazo la MoM media de las pacientes que desarrollaron PE fue de 1,7. A las 30-40 semanas los niveles de aquellas que desarrollaron PE fue de 4,26 MoM. En las pacientes con PE instalada los niveles definitivamente están incrementados (26). Por su parte Yegüez y col. (28) encontraron en su estudio que las gestantes sin PE presentaron valores más bajos de β hCG en las pacientes que desarrollaron PE en el segundo trimestre, lo cual no se correlaciona con los presentes hallazgos donde se encontraron valores más elevados en las pacientes quienes cursaban el primer trimestre de su embarazo y que presentaron RMPA incluyendo PE, aunque esto no fue estadísticamente significativo.

Autores como Woltelboer y col. (29) han considerado la PAPP-A y otros marcadores como: ADAM 12, PP 13 de importancia en el crecimiento fetal, niveles bajos de estos marcadores pueden explicar las complicaciones relacionadas con la placenta, tales como la restricción del crecimiento intrauterino.

Diversos estudios (8,9,13,24,26,27) muestran la utilidad de los marcadores bioquímicos en la detección de RMP adverso durante el primer trimestre del embarazo. Algunos estudios utilizan marcadores dobles como PAPP-A y β hCG (24-26), como en este estudio y otros adicionan más marcadores como PIGF, PP 13 Inhibina A Activina A, asociados al Doppler de la arteria uterina (1,3,4,7,25,29,30-32).

Cabe destacar que en relación con el peso materno la media de las gestantes con RMPA fue de 74,31, mayor que las que presentaron RMPN, lo que se asemeja a la literatura revisada (4,27), aunque esto no fue estadísticamente significativo. Pero llama la atención que la media del IMC fue menor en las gestantes con RMPA, difiriendo de los autores consultados donde se evidencia IMC mayor en las gestantes con RMPA (3,4,27). Al analizar la paridad la mayoría de los estudios (3,4,7,27) coinciden en señalar que las nulíparas tienen mayor posibilidad de desarrollar PE, lo cual no se evidenció en la presente serie, esto muy probablemente puede deberse

a lo pequeño de la muestra. En relación con los antecedentes familiares de hipertensión arterial se observó un riesgo incrementado de 2,71 similar a lo informado por otros autores (3,4).

En nuestros resultados preliminares se encontró que los valores de la MoM PAPP-A estuvieron alterados en las embarazadas que presentaron eventos perinatales adversos, lo cual se relaciona con la literatura consultada (1,3-5,9-11), pero llama la atención que en este estudio los valores fueron más elevados en el primer trimestre (semanas 11 – 14) y en la literatura este incremento se evidenció en el segundo trimestre (semanas 21 - 24); se podría inferir que esto puede deberse a diferencias en las diversas poblaciones estudiadas en relación con los estudios internacionales, o al tamaño de la muestra.

Las investigaciones apuntan a incrementar el número de pacientes estudiadas y asociar otros marcadores bioquímicos y ultrasonográficos, ya que eventos adversos que aparecen al final del embarazo pudieran ser determinados precozmente, en el primer trimestre y que mujeres con alto riesgo de desarrollar complicaciones perinatales como la PE, PP, RCIU, pérdida gestacional puedan ser identificadas tempranamente. La posibilidad de identificar aquellas mujeres que requieren un monitoreo más cercano y el reconocimiento temprano del desarrollo de complicaciones tanto maternas como perinatales puede permitir intervenciones como el uso profiláctico de corticosteroides prenatales para mejorar los resultados perinatales. Asimismo se podrían poner en práctica medidas preventivas en aquellas gestantes con riesgo de desarrollar resultados maternos o perinatales adversos.

A fin de profundizar estos hallazgos, se está desarrollando esta línea de investigación en nuestro Departamento, y se continuará el estudio para determinar el comportamiento de estos marcadores en las embarazadas con RMPA.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento:

Al Laboratorio Baptista Benítez por su invaluable colaboración en el almacenamiento y posterior procesamiento de las muestras.

Al personal del Servicio de Perinatología del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara: Dras. Josmery Faneite, Gladys Chirino, María Luisa García y Lic. Lenny Monasterios por su valiosa ayuda en la recolección de la información y de las muestras.

A la Licenciada Lorena Bethancourt, bibliotecóloga de la Biblioteca Dr. M.A. Sánchez Carvajal. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, por su valiosa colaboración al facilitar la información científica necesaria para la culminación de esta publicación.

REFERENCIAS

1. 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.
2. 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.
3. Cetin I, Huppertz B, Burton G, Cuckle H, Gonen R, Lapaire O, et al. Pegenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies. *Placenta.* 2011;32(Suppl):4-16.
4. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74.
5. Cuckle HS. Screening for preeclampsia-Lessons from Aneuploidy Screening. *Placenta.* 2011;32(Suppl):42-48.
6. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides K. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13:231-237.
7. Cooper S, Johnson JA, Metcalfe A, Pollard J, Simrose R, Connors G, et al. The predictive value of 18 and 22 week artery Doppler in patients with low first trimester maternal serum PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2009;29:248-25.
8. Ong C, Liao A, Spencer K, Munim S, Nicolaides 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.
9. 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.
10. 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.
11. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo A. Association of first-trimester low PAPP-A levels with

- preterm birth. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):309-312.
12. 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 obstetrics complications: A population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1446-1451.
 13. Spencer K, Cowans N, Nicolaides K. Low levels of maternal serum PAPP A in the first trimester and risk of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:7-10.
 14. Gonen R, Pérez 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;80:83-86.
 15. Wortelboer E, Koster M, Cuckle H, Stoutenbeek P, Schielen P, Visser G. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: Markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(11):1384-1389.
 16. Levine R, Lindheimer M. First trimester prediction of early preeclampsia a possibility at lasts. *Hypertension.* 2009;53(5):747-748.
 17. Carbone J, Tuuli M, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo A. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):724-729.
 18. Kirkegaard I, Henriksen T. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:341-347.
 19. Fox N, Shalom D, Chasen T. Second-trimester fetal growth as a predictor of poor obstetric and neonatal outcome in patients with low first-trimester serum pregnancy-associated plasma protein-A and a euploid fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:34-38.
 20. Smith G, Stenhouse E, Crossley J, Aitken D, Cameron A, Connor J. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1762-1767.
 21. Snijders R, Nicolaides K. Diagnóstico de anomalías cromosómicas en el primer trimestre. En: Nicolaides K, Falcón O, editores. *La Ecografía de las 11 - 13 + 6 semanas.* Fetal Medicine Foundation. (Internert). Londres, 2004; p. 7-46. Disponible en <http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-spanish.pdf>. Fecha de acceso: 02/09/2013
 22. Immulite One/ Immulite 1000. Disponible en: <http://www.ricdiagnostica.com/documentos/INMULITE%201000.pdf> Fecha de acceso: 06/05/2013
 23. Navarrete L, Carrera J, Surís J. Como analizar las variables cuantitativas. En: Fabrè E, Carrera J, Monleón J, Navarrete L, editores. *Cómo diseñar, realizar y comunicar la Investigación Clínica en Perinatología.* Barcelona: Editorial Masson; 1998.p.47-189.
 24. Mikat B, Zeller A, Scherag A, Drommelschmidt K, Ki, ing R, Schmidt M. β hCG and PAPP-A in First Trimester: Predictive Factors for Preeclampsia? Hypertension in Pregnancy. 2012;31:261-267.
 25. Spencer K, Yu C, Savvidou M. Papageorghiou, Kypros N. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy associated plasma protein A, free β human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:658-663.
 26. Krantz D, Goetzl L, Simpson J, Thom E, Zachary J, Hallahan T, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *AJOG.* 2004;191:1452-1458.
 27. Goetzing K, Singla A, Gerkowicz S, Dike J, Gray D. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1138-1142.
 28. Yegüez F, Castejón O. Subunidad beta de gonadotropina coriónica humana, testosterona libre y sexo fetal en el desarrollo de preeclampsia. *Salus.* 2012;16(3):8-12.
 29. Wortelboer E, Koster M, Kuc S, Eijkemans M, Bilardo C, Schielen P, et al. Ultrasound. Longitudinal trends in fetoplacental biochemical markers, uterine artery pulsatility index and maternal blood pressure during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:383-388.
 30. Kue S, Wolterboer J, Van Rijn B, Franx A, Visser G, Schielen P. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: A systematic review. *Obstetrical and Gynecology Survey.* 2011;66:225-239.
 31. Law L, Leung T, Sahota D, Chan L, Fung T, Lau K. Which ultrasound or biochemical markers are independent predictors of small-for-gestational age? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:283-287.
 32. Reyna-Villasmil E, Briceño C, Torres D. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010;70(1):53-66