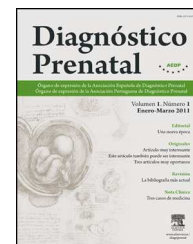


Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Niveles de PAPP-A y fβhCG en gestantes gemelares monocoriónicas y bicoriónicas espontáneas y sus implicaciones en el cálculo del riesgo del cribado prenatal del primer trimestre



Clara Ramírez Serra^a, Carlos Aulesa^{a,*}, Jordi Ramis^a, Juan Sagalà^a,
 Maria Àngels Sánchez^b y María Teresa Higuera^c

^a Unidad del Laboratorio de Diagnóstico Prenatal, Hospital Materno-Infantil, Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^b Unidad Clínica de Diagnóstico Prenatal, Hospital Materno-Infantil, Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^c Unidad Clínica de Ecografías, Hospital Materno-Infantil, Vall d'Hebrón, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2013

Aceptado el 4 de julio de 2013

On-line el 1 de noviembre de 2013

Palabras clave:

PAPP-A

fβhCG

Embarazo gemelar monocoriónico
 y bicoriónico

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los niveles de distribución de los valores bioquímicos de PAPP-A y fβhCG según su edad gestacional, en gestaciones gemelares monocoriónicas y bicoriónicas concebidas espontáneamente en nuestra población.

Material y métodos: Se ha estudiado un grupo de 123 gestantes gemelares. Un subgrupo de 72 gestantes gemelares bicoriónicas, con una edad media de 32,1 años, y otro de 41 gestantes gemelares monocoriónicas, con una edad media de 31,1 años.

Resultados: Las gestantes gemelares bicoriónicas presentan valores estadísticamente superiores a las monocoriónicas para los valores de las medias de PAPP-A (MoM) (2,55 versus 1,79; $p < 0,001$) y de fβhCG (MoM) (2,18 versus 1,70; $p < 0,001$), y no estadísticamente significativos en las medias de la translucencia nucal (Tn) (MoM) (0,96 versus 0,93; $p = 0,3$). Se analizan las diferentes distribuciones de las concentraciones de las curvas de normalidad de estos parámetros según edad gestacional y corionicidad.

Conclusiones: Es necesario determinar ecográficamente si los gemelos son mono- o bicoriónicos ya que hemos comprobado que en nuestra población presentan curvas de normalidad diferenciadas para PAPP-A y fβhCG, utilizadas para el cálculo del riesgo de aneuploidías en el cribado prenatal de primer trimestre.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: caulesa@vhebron.net (C. Aulesa).

Papp-a and fβ-hCG levels in spontaneous monochorionic and dichorionic twin pregnancies and their implications in calculating the prenatal risk in first trimester screening

A B S T R A C T

Keywords:

PAPP-A

fβ-hCG

Monochorionic and dichorionic twin pregnancies

Objective: To analyse the distribution of PAPP-A and fβ-hCG levels in monochorionic and dichorionic twin pregnancies conceived spontaneously in our population.

Materials and methods: One hundred twenty-three twin pregnancies were studied. A group of 72 dichorionic twin pregnancies, with an average age of 32.1 years, and another 32 monochorionic twin pregnancies, with an average age of 31.1 years.

Results: Dichorionic twin pregnancies conceived spontaneously show values statistically higher than monochorionic of PAPP-A (MoM) (2.55 versus 1.79, $P > .001$) and fβHCG (MoM) (2.18 versus 1.70, $P > .001$). There were no significant differences in nuchal translucency (NT) between both groups (MoM) (0.96 versus 0.93, $P = .3$). The distributions of PAPP-A and fβhCG levels according the gestation age and chorionic state have been studied.

Conclusions: Ultrasound needs to be performed to determine whether twins are mono- or bichorionics as our population has different distribution curves for PAPP-A and fβhCG, which are used to calculate the first trimester prenatal risk.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La realización del cribado prenatal del primer trimestre para el síndrome de Down, con la determinación de los parámetros bioquímicos de la fracción libre de la hCG (fβhCG) y de la proteína plasmática placentaria (PAPP-A) junto a la medición de la translucencia nuchal (Tn) ecográfica y la longitud cráneo caudal, en la semana 12 de gestación, constituye una práctica clínica habitual en el control de la gestante para el diagnóstico prenatal de las aneuploidías¹⁻⁴.

La aplicación del screening prenatal en el caso de gestaciones gemelares, incorporando la Tn de cada feto a los valores bioquímicos y calculando un pseudorriesgo para cada feto, es aconsejado por Gonce y Spencer^{5,6}, ya que aumenta la sensibilidad de detección de aneuploidías⁵⁻⁷. Otro aspecto que ha creado polémica es la utilización de las curvas de normalidad diferenciadas según su corionicidad. Spencer et al.⁶ encontraron diferencias significativas en los valores de PAPP-A entre los gemelos mono- y bicoriónicos, y preconizaban el empleo de curvas diferentes para este parámetro. Recientemente Linskens⁸ y Prats⁹ concluyeron que los marcadores bioquímicos en los gemelos monocoriónicos son significativamente inferiores a los de los gemelos bicoriónicos y que para el correcto cálculo del cribado prenatal de los gemelares debe determinarse su corionicidad por ecografía¹⁰ y, así, realizar el cálculo del riesgo prenatal en curvas de normalidad específicas según la corionicidad, el método de análisis y el sistema de cálculo de cada laboratorio.

Según lo mencionado anteriormente, el correcto cálculo de riesgo prenatal de aneuploidías de las gestaciones gemelares requeriría la utilización de curvas de distribución propias para el cálculo de los valores en múltiples de la mediana (MoM) de PAPP-A y de fβhCG, según se trate de gemelos mono- o bicoriónicos. El software de cálculo de algunos sistemas informáticos solo permite aplicar factores de corrección fijos según su corionicidad⁶, y otros más modernos permiten incorporar

al cálculo curvas de normalidad diferenciadas⁷, según se trate de gemelos mono- o bicoriónicos. Estos sistemas informáticos sí permiten obtener el cálculo del riesgo individualizado para cada feto, disminuyendo los falsos positivos y, por tanto, la aplicación de métodos invasivos, con el consecuente aumento de riesgo de aborto que ello comporta¹¹.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar en nuestra población las curvas de distribución de los parámetros bioquímicos PAPP-A y fβhCG de los gemelos monocoriónicos y bicoriónicos espontáneos, y su utilización en la mejora del cálculo del riesgo prenatal de aneuploidías de las gestaciones gemelares.

Material y métodos

Población de estudio

Gemelos monocoriónicos espontáneos: un total de 41 gestantes gemelares con gestaciones monocoriónicas, con una edad media de 31,1 años (DE 4,30), con un intervalo 95% (24-40, 54 años). El 15% de las gestantes superaba los 36 años. El grupo presentó un peso medio de 64,31 kg, con un intervalo 95% (45,1-91,1 kg) y un rango entre 44 y 96 kg.

Gemelos bicoriónicos espontáneos: un total de 72 gestantes gemelares con gestaciones bicoriónicas biamnióticas, con una edad media de 32,1 años (DE 5,17), con un intervalo 95% (25-40 años). El 18% de las gestantes superaba los 36 años. El grupo presentó un peso medio de 68,13 kg, con un intervalo 95% (52-94,2 kg) y un rango entre 48 y 117 kg.

Material

Las determinaciones bioquímicas de fβhCG y PAPP-A se realizaron con el analizador DelfiaXpress 6000 Immuno Analyzer (PerkinElmer, Wallac, Turku, Finlandia). El software de cálculo del riesgo prenatal utilizado fue Lifecycle v3.0 (Per-

kinElmer, Wallac, Turku, Finlandia). La determinación del riesgo se realizó utilizando las curvas de normalidad propias preestablecidas antes del estudio, con el procesamiento de 5.000 gestantes normales, calculando a partir de estas curvas los valores en MoM de los parámetros bioquímicos y de la Tn, corregidos por la edad gestacional, peso y raza de la gestante. El laboratorio dispone de certificación y control de calidad externo United Kingdom National External Quality Assessment Service (UKNEQAS).

La ecodoppler se realizaba utilizando un ecógrafo Siemens Antares y por ginecólogos acreditados por la FMF.

Estrategia de cribado prenatal combinado de primer trimestre en 2 pasos

La metodología de realización del cribado combinado de primer trimestre fue la denominada en 2 pasos o 2 tiempos^{1,2}. Se realizó una extracción de sangre en la semana 10 de gestación y se analizaron los parámetros bioquímicos fβhCG y PAPP-A por el laboratorio. En la semana 12 de gestación se realizó la ecografía donde se procede a la medición de la Tn y la longitud cráneo caudal y, en conjunto, se calculó el riesgo prenatal de aneuploidía. Las gestantes con riesgo de trisomía 21 o trisomía 18 superior a 1/250 se consideraron como positivas y se remitieron a la Unidad de Diagnóstico Prenatal para valorar la realización de una prueba invasiva.

Métodos de evaluación y estadísticos

Los cálculos de los resultados se efectuaron con los programas estadísticos SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) y MedCalc 10.0.2.0 (MedCalc. Software, Mariakerke, Bélgica).

Resultados

Como se ha mencionado, el objetivo de este trabajo es establecer los valores de referencia de la fβhCG, la PAPP-A y la Tn en gemelos monocoriónicos y bicoriónicos concebidos espontáneamente de nuestra población, para su utilización en el cálculo del riesgo prenatal de primer trimestre.

El grupo de gemelos monocoriónicos estudiado está integrado por 41 gestantes gemelares concebidas espontáneamente con una edad media de 31,1 años (DE 4,3) y con un peso medio de 64,3 kg (DE 10,9), en las que no se había detectado ninguna aneuploidía. En la [tabla 1](#) se muestra la distribución, en porcentaje, de los gemelares en función de la edad gestacional para la determinación bioquímica. La curva de regresión exponencial de los valores de fβhCG y PAPP-A, según su edad gestacional, se muestra en la [figura 1](#) y en la [figura 2](#). En la [tabla 2](#) se muestran los resultados de la media y la mediana de los valores en concentraciones y en MoM de fβhCG, PAPP-A y Tn.

El grupo de gemelos bicoriónicos está integrado por 72 gestantes gemelares concebidas espontáneamente, con una edad media de 32,1 años (DE 5,17) y con un peso medio de 68,1 kg (DE 14,5), en las que tampoco se había detectado ninguna aneuploidía. En la [tabla 1](#) se muestra la distribución, en porcentaje, de los gemelares en función de la edad gestacional para la determinación bioquímica. La curva de regresión exponencial

Tabla 1 – Distribución de las gestantes gemelares según su edad gestacional al análisis bioquímico y ecográfico

Semana	Días	N.º de gemelares	% de gemelares
<i>Gemelos espontáneos monocoriónicos</i>			
9	63-70	9	21,95
10	71-77	18	43,90
11	78-84	6	14,63
12	85-90	3	7,31
13	91-97	5	12,20
<i>Gemelos espontáneos bicoriónicos</i>			
9	63-70	13	17,33
10	71-77	40	53,33
11	78-84	10	13,33
12	85-90	5	6,67
13	91-97	7	9,33

de los valores de fβhCG y PAPP-A, según su edad gestacional, se muestra en la [figura 1](#) y en la [figura 2](#). En la [tabla 2](#) se muestran los resultados de la media y mediana de los valores en concentraciones y en MoM de fβhCG, PAPP-A y Tn.

El análisis estadístico comparativo de las variables poblacionales y los resultados, aplicando el test no paramétrico de Mann-Whitney ([tabla 2](#)) entre los gemelos mono- y bicoriónicos, nos muestra que la edad y el peso medio, así como la distribución porcentual de la edad gestacional de ambos grupos a la extracción, no presenta diferencias significativas, por lo que son perfectamente equiparables. Respecto a los

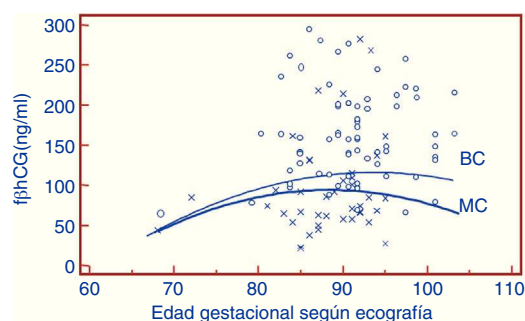


Figura 1 – Curvas de regresión exponencial para la fβhCG en gemelos monocoriónicos (MC[x]) y bicoriónicos (BC[o]) espontáneos según su edad gestacional.

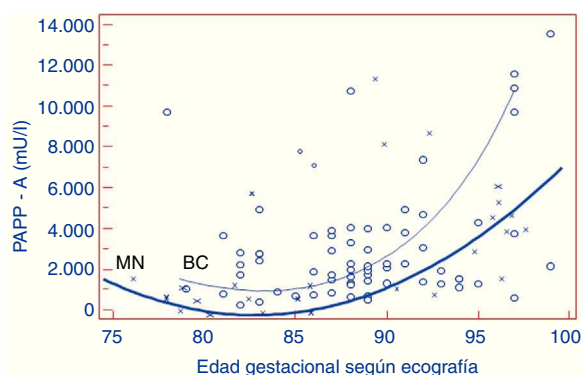


Figura 2 – Curvas de regresión exponencial para PAPP-A en gemelos monocoriónicos (MN[x]) y bicoriónicos (BC[o]) según su edad gestacional.

Tabla 2 – Valores de medias y medianas en gemelares monocoriónicos y bicoriónicos espontáneos

n	Edad (años)	Peso (kg)	Tn	Tn MoM	fβhCG	fβhCG MoM	PAPP-A	PAPP-A MoM
<i>Gemelares monocoriónicos espontáneos</i>								
41	31,1 (31)	64,3 (63)	1,48 (1,40),93 (0,89)		90 (75)	1,70 (1,42)	2.794 (1759)1,79 (1,39)	
<i>Gemelares bicoriónicos espontáneos</i>								
72	32,1 (32)	68,1 (63)	1,51 (1,50),96 (0,95)		124 (111)	2,180 (1,92)	3.605 (2130)2,55 (2,45)	
<i>Test de Mann-Whitney</i>								
z	-1,68	-1,52	-1,03	-1,50	-4,22	-2,77	-1,66	-4,11
p	0,092	0,13	0,3	0,13	0,001*	0,006*	0,009*	0,0001*

fβHCG: fracción b gonadotrofina coriónica humana; PAPP-A: proteína plasmática placentaria; Tn: translucencia nucal.
Cálculo de diferencias significativas mediante test de Mann-Whitney (* diferencia significativa p < 0,05).

resultados de las medias de los parámetros del cribado prenatal, los valores de fβhCG y PAPP-A en concentraciones y en MoM presentan unos niveles significativamente superiores ($p < 0,05$) en los gemelares bicoriónicos. En cambio, en el estudio comparativo de la Tn no se observan diferencias significativas ($p = 0,3$) entre ambos grupos.

Discusión

La mayor aplicación de técnicas de reproducción asistida junto a la elevación de la edad reproductiva social en la mujer han contribuido al aumento de gestaciones gemelares, incrementando el riesgo de gestaciones portadoras de síndrome de Down u otras aneuploidías. El cálculo del riesgo prenatal en gemelares es controvertido^{5,6}. Al principio, se calculaba el riesgo de cada gemelar con solo la Tn. Progresivamente, se observó que la incorporación de los parámetros bioquímicos de fβhCG y PAPP-A⁵, y la determinación de la corionicidad de los gemelares al cálculo del riesgo aumentaba la sensibilidad en la detección de aneuploidías^{7,10}. Inicialmente, en los gemelares los sistemas de cálculo dividían los valores de fβhCG (MoM) por 2,02 y los valores PAPP-A por 1,79 en monocoriónicos y por 2,19 en bicoriónicos, aunque estos factores dependían también del método de análisis y del software de cálculo, aconsejándose por ello la elaboración de los valores normales propios^{6,7}. En este contexto hemos estudiado si la variable corionicidad debe ser considerada en el cálculo del riesgo del cribado prenatal en nuestra población como indican varios autores⁶⁻⁹, o si era suficiente la aplicación de factores de corrección según su corionicidad.

Los resultados obtenidos en nuestra población muestran diferencias significativas de valores para la fβhCG y PAPP-A según se trate de gemelares monocoriónicos o bicoriónicos, como señalan varios autores de la bibliografía^{8,9}. En cambio, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para la Tn. Estos resultados nos indican la importancia de determinar la corionicidad de los gemelares, siendo únicamente posible determinarla por ecografía por el signo ecográfico lambda (λ) o T, como indica Sepulveda¹⁰. Una vez establecida la corionicidad de la gestación, nuestros resultados ratifican el empleo de curvas de normalidad de cálculo prenatal diferentes según se trate de gemelares monocoriónicos o bicoriónicos, no aconsejando el empleo de factores de corrección fijos como hace algún software de cálculo. En nuestro estudio, como se muestra en las figuras 1 y 2, la magnitud de las

diferencias observadas en las concentraciones de fβhCG y de PAPP-A no son constantes sino que varían según la edad gestacional en la que se realice el análisis y según se trate de gemelares mono- o bicoriónicos.

Concluimos que es necesario el establecimiento de la corionicidad de los gemelares (mono- o bicoriónicos), y la elaboración de nuestras propias curvas de distribución de los parámetros bioquímicos para el correcto cálculo del riesgo del cribado prenatal de primer trimestre en las gestaciones gemelares, disminuyendo los falsos positivos y, por tanto, la aplicación de métodos invasivos a estas gestantes, que conllevan un aumento del riesgo de aborto.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: Results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:221-6.
- Kevin S. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:18-32. Review.
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:7-15.
- Benn P, Borrel A, Crossley J, Cuckle H, Dugoff L, Gross S, et al. Aneuploidy screening: A position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, ISPD position statement. *Prenat Diagn.* 2011;31:519-22.
- Gonce A, Borrell A, Fortuny A, Martinez M, Mercade I, Cararach V, et al. First-trimester screening for trisomy 21 in twins pregnancy: Does the addition of biochemistry make an improvement? *Prenat Diagn.* 2005;25:1156-61.
- Spencer K, Kagan K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: An update of impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2008;28:49-52.
- Madsen HN, Ball S, Wright D, Torring N, Petersen OB, Nicolaides KH, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:38-47.

-
8. Linskens IH, Spreeuwenberg MD, Blankenstein MA, Vugt JM. Early first-trimester free f β hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. *Prenat Diagn.* 2009;29:74-8.
 9. Prats P, Rodriguez I, Nicolau J, Comas C. Early first-trimester free- β hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic tweens. *Prenat Diagn.* 2012;32:64-9.
 10. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7:421-42.
 11. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Jaques AM. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Human Reprod.* 2009;24:1330-8.