

# **TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA**



## **RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A) Y LA MACROSOMÍA EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO**

Nombre del Tutor Clínico: Marina Cañamares Martín

Servicio del Tutor: Ginecología y Obstetricia

Nombre del Tutor metodológico: Juan de Mata Donado

Nombre del Alumno : Laura Muñoz Campos

Hospital : Hospital Universitario Quirón Madrid

## *Agradecimientos*

Quiero dedicar estas palabras a todas las personas que han hecho posible que haya llegado hasta aquí y que, de una manera u otra, han contribuido a mi crecimiento personal y académico.

En primer lugar, a mis padres y abuelos, por darme la oportunidad de estudiar lo que siempre he querido y por creer en mí desde el primer momento. Especialmente a mi madre por su apoyo incondicional, su amor y su constante motivación, que han sido esenciales para llegar hasta donde estoy hoy, haciendo este logro tanto suyo como mío.

A mis amigas de la universidad, tanto las que estuvieron desde el inicio como las que llegaron en el tramo final. Gracias por haber estado presentes de una forma u otra durante estos años. En especial, a quienes compartieron conmigo este último curso por aparecer cuando más lo necesitaba y hacer de este año una de mis mejores etapas en Madrid. Vuestra amistad ha sido uno de los regalos más bonitos de esta etapa y me alegra saber que, aunque la universidad llegue a su fin, nos queda mucho por compartir.

A quienes, estando cerca o en la distancia, me han acompañado en este camino con su cariño y presencia y con sus palabras o gestos, me han animado a seguir, han confiado en mí y me han enseñado que con trabajo, ilusión y perseverancia hasta el más pequeño puede hacer grandes cosas.

Por último, a mí misma, por haber llegado hasta aquí a pesar de los obstáculos y por haber recuperado las ganas e ilusión por esta profesión.

## Índice

<b>1. Resumen y palabras clave/Abstract and key words.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Hipótesis y objetivos .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>6</b>
a. Diseño del estudio .....	6
b. Ámbito y población de estudio.....	6
c. Cálculo del tamaño muestral.....	7
d. Selección y definición de variables .....	7
e. Recogida de datos .....	7
f. Análisis estadístico .....	8
<b>5. Aspectos éticos y legales .....</b>	<b>9</b>
<b>6. Resultados.....</b>	<b>9</b>
<b>7. Discusión .....</b>	<b>14</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>22</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>1</b>
<b>10. Anexos.....</b>	<b>i</b>
a. Resolución comité de ética .....	i
b. Tablas de peso percentiladas según edad gestacional y sexo para recién nacidos .....	ii
c. Tabla de variables.....	iv

## 1. Resumen y palabras clave/Abstract and key words

**Introducción:** La proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A) regula la biodisponibilidad del Factor de Crecimiento similar a la Insulina (IGF), implicado en la proliferación celular, y se emplea en el cribado de cromosopatías del primer trimestre de gestación.

La macrosomía en el recién nacido, definida como peso al nacimiento igual o superior al percentil 90 para la edad gestacional, tiene una prevalencia cercana al 10% y supone un factor de riesgo importante de morbilidad maternofetal.

**Objetivo principal:** Comparar los niveles maternos de proteína plasmática A asociada a la gestación entre recién nacidos a término macrosómicos y recién nacidos a término no macrosómicos, y analizar su posible asociación con la macrosomía.

**Metodología:** Estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo de tipo cohorte. Se incluyeron 454 recién nacidos a término en el Hospital Universitario Quirón Madrid entre agosto de 2023 y junio de 2024. Los datos se obtuvieron mediante revisión de historias clínicas. Las variables principales fueron: Proteína plasmática A asociada a la gestación y macrosomía en el recién nacido.

Se describieron variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas, y variables cuantitativas mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico [RIC], según la normalidad. Para la comparación entre grupos se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado, T de Student o U de Mann-Whitney. La correlación entre proteína plasmática A asociada al embarazo y peso neonatal se analizó con el coeficiente de Spearman.

**Resultados:** Se halló una correlación positiva entre los niveles maternos de proteína plasmática A asociada al embarazo y el peso neonatal. La paridad (antecedente de parto previo) se asoció significativamente con un mayor riesgo de macrosomía, mientras que el resto de variables no mostraron asociaciones significativas.

**Conclusiones:** La proteína plasmática A asociada al embarazo no se comportó como un marcador predictivo de macrosomía neonatal, aunque mostró una correlación débil con el peso del recién nacido. La única variable asociada significativamente con la macrosomía fue la paridad.

**Palabras clave:** Proteína plasmática A asociada al embarazo, macrosomía fetal, crecimiento fetal, cribado del primer trimestre, paridad.

**Introduction:** Pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) regulates the bioavailability of insulin-like growth factor (IGF), which is involved in cell proliferation. Its main clinical use is the first-trimester chromosomal screening.

Macrosomia is defined as a birth weight at or above the 90<sup>th</sup> percentile for gestational age, with a prevalence of approximately 10%. It represents an important cause of maternal and neonatal morbidity.

**Main objective:** To compare pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) levels between term macrosomic and non-macrosomic newborns and assess its possible association with neonatal macrosomia.

**Methodology:** An observational, longitudinal, analytical and retrospective cohort study was conducted. A total of 454 term newborns born at Hospital Universitario Quirón Madrid between August 2023 and June 2024 were included. Data were obtained through medical record review. The main variables studied were pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) levels and neonatal macrosomia.

Absolute and relative frequencies were used for qualitative variables, and mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range [IQR] for quantitative variables, depending on data distribution. Group comparisons were performed using Chi-square, Student's t-test or Mann-Whitney U test. The correlation between PAPP-A and birth weight was assessed using Spearman's coefficient.

**Results:** A positive correlation was observed between maternal pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) levels and neonatal birth weight. No statistically significant differences were found between the macrosomic and non-macrosomic groups. Parity was significantly associated with an increased risk of macrosomia.

**Conclusions:** Pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) did not act as a predictive marker for fetal macrosomia, although it showed a weak correlation with birth weight. Parity was the only variable significantly associated with macrosomia, while the remaining variables showed no relevant associations.

**Keywords:** PAPP-A, fetal macrosomia, fetal growth, first-trimester screening, parity.

## 2. Introducción

La proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A) es una proteína de origen placentario (1). A pesar de su origen, no es una proteína específica del embarazo, ya que también puede ser detectada en sangre en hombres y en mujeres no embarazadas, aunque en niveles más bajos (2). Su expresión está regulada por el cromosoma 9q33.1 (3).

Una de las principales funciones de la PAPP-A es regular la biodisponibilidad del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Para ello actúa de manera muy específica sobre las proteínas que lo transportan, es decir, sobre las proteínas de unión a IGF (IGFBPs), especialmente sobre IGFBP-4 y en menor medida sobre IGFBP-2 e IGFBP-5 (2). Gracias a su acción proteolítica es capaz de liberar el IGF, aumentando su biodisponibilidad (4).

En concreto, la PAPP-A es capaz de romper la unión entre el IGF y su proteína transportadora, liberando así al primero y permitiendo la unión a sus receptores específicos (IGFR) en los tejidos para activar vías de señalización intracelular. Al unirse a sus receptores, el IGF actúa como factor de crecimiento celular y además desarrolla una función hormonal, regulando el crecimiento y metabolismo a nivel sistémico (5,6).

Es por ello que las proteínas de unión a IGF (IGFBPs) y, en el caso concreto de la gestación la IGFBP-4, actúan limitando la actividad del IGF, ya que impiden la unión de los ligandos a sus receptores (6). Por ello, podría haber una relación entre los niveles plasmáticos maternos de PAPP-A en el primer trimestre de gestación y macrosomía en el recién nacido a término ya que, a mayores niveles de proteína, mayor será su actividad proteolítica sobre IGFBP-4, aumentando el IGF libre, lo que favorecerá la proliferación celular y el crecimiento.

La principal aplicación clínica de la medición de los niveles séricos de la PAPP-A es el cribado de anomalías cromosómicas fetales en el primer trimestre de gestación, especialmente de la trisomía 21. Este cribado se ofrece a todas las pacientes, independientemente de la edad, entre las semanas 11-14 de gestación (7). Para ello, se combina la edad materna con marcadores ecográficos, como la translucencia nucal (TN), y marcadores séricos, como la PAPP-A y la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) (8). La realización del cribado supone una disminución del número de técnicas diagnósticas invasivas (9).

Por otra parte, la definición de macrosomía en el recién nacido no está del todo clara. Se puede definir como peso al nacer igual o mayor a 4.000 gramos o percentil igual o mayor a 90 para la edad gestacional al nacimiento, siendo esta última la definición utilizada en este estudio (10). Su prevalencia aproximada es del 10%, con una tendencia en aumento (10).

La ecografía es el *Gold standard* para la estimación del peso fetal y valoración del crecimiento. Tiene una sensibilidad baja, por tanto, la probabilidad de detectar macrosomía es baja, siendo el cálculo del peso menos preciso cuando se trata de fetos de gran tamaño con respecto a los de peso normal (11). A menudo existe discordancia entre el peso fetal real y el peso fetal estimado por ecografía y se debe fundamentalmente a dos factores, el error en la medición y el error implícito en la fórmula matemática utilizada para ello, además de otros como la posición fetal, la cantidad de líquido amniótico y la grasa abdominal materna (12). Las fórmulas que han demostrado mejores resultados en estimación del peso fetal son las de Hadlock (12). En este estudio, para garantizar una mayor precisión, se utilizó el peso al nacimiento en lugar del ecográfico.

En cuanto a los factores de riesgo de macrosomía, la patología más frecuentemente asociada a esta condición es la diabetes materna, tanto diabetes gestacional como diabetes pregestacional (13). También se han identificado otros factores de riesgo como antecedente de macrosomía en parto previo, paridad, IMC paterno, sexo varón del recién nacido, edad gestacional elevada, sobrepeso materno previo a la gestación y aumento excesivo de peso durante la gestación (10).

Es importante identificar estos factores ya que hay estudios que relacionan la macrosomía en el recién nacido con resultados perinatales adversos, como mayor tasa de cesáreas y hemorragia posparto, aumento del riesgo de distocia de hombros, fractura de clavícula, parálisis braquial y riesgo de pérdida de bienestar fetal, constituyendo por tanto la macrosomía fetal una causa importante de morbimortalidad maternofetal (10). En concreto, Pilco Pérez et al. (2020) concluyen que la complicación materna más frecuente es la cesárea, seguida de parto prolongado y hemorragia posparto, y la complicación neonatal más frecuente es el caput succedaneum, seguida de la distocia de hombros y la hipoglucemia (14).

En cuanto a la relación entre los niveles de PAPP-A y macrosomía en el recién nacido a término, la evidencia disponible es limitada y los resultados son discordantes. Un estudio realizado en pacientes no diabéticas (Álvarez Silveiras et al., 2014), sugiere que los niveles séricos de PAPP-A maternos se asocian positivamente al peso fetal y actúan como un factor independiente de

macrosomía fetal, sin estar influenciados por características maternas ni parámetros ecográficos (15). En concreto, sugiere que por cada punto que se incrementa la PAPP-A, aumenta 2,6 veces el riesgo de tener un recién nacido macrosómico (15). Además, concluye en que los valores de PAPP-A son capaces de discriminar entre recién nacido de peso normal y macrosómico en el 75% de los casos (15).

También hay estudios que relacionan los niveles bajos de PAPP-A con pesos bajos en el recién nacido. Por ejemplo, el estudio realizado por López Soto et Al. (2016) relaciona niveles bajos de PAPP-A con resultados obstétricos adversos, entre ellos la restricción del crecimiento uterino (16). Kantomaa et al. (2024) determinaron que niveles bajos de PAPP-A son factor de riesgo para recién nacido pequeño para su edad gestacional (PEG), tanto en gestantes con diabetes gestacional como en las que no padecen diabetes gestacional (17). Pérez Carbajo (2017) también concluyó en que niveles disminuidos de PAPP-A se asocian a bajo peso al nacer, siendo este riesgo inversamente proporcional al valor de PAPP-A (18).

Por último, otro estudio realizado en gestantes no diabéticas (Tarim et Al., 2011) concluyó en que los niveles de PAPP-A no están relacionados con un mayor riesgo de macrosomía en el recién nacido (19).

Ante la discrepancia de resultados en entre los diferentes estudios, el impacto negativo que la macrosomía neonatal puede tener sobre la morbimortalidad maternofetal y la limitada disponibilidad de investigaciones que analicen la asociación entre macrosomía neonatal y niveles séricos maternos de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A) en el primer trimestre en nuestro medio, el objetivo de este estudio es comparar los niveles de dicha proteína en sangre materna entre madres de recién nacidos a término macrosómicos y no macrosómicos y evaluar su posible papel como marcador precoz de esta condición.

Se incluyen en el *Anexo B* las tablas de peso percentiladas según edad gestacional y sexo para recién nacidos que se utilizaron en este estudio (20).

### **3. Hipótesis y objetivos**

La hipótesis de este estudio fue que los niveles plasmáticos de proteína A asociada a la gestación (PAPP-A) en el primer trimestre fueron un 10% superiores en gestantes que dieron a luz a recién nacidos a término macrosómicos.

El objetivo principal de este estudio fue comparar los niveles de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A), obtenidos en el cribado del primer trimestre, entre los dos grupos de estudio (Recién nacidos a término macrosómicos y recién nacidos a término no macrosómicos).

Los objetivos secundarios fueron:

- Estudiar la correlación entre los niveles séricos maternos de proteína plasmática A asociada a la gestación, obtenidos en el cribado del primer trimestre, y el peso en el recién nacido a término.
- Comparar el IMC materno pregestacional, la proporción de madres con antecedente de macrosomía en recién nacido en parto anterior, la paridad (Proporción de madres con antecedente de parto previo) y el sexo fetal entre grupos de estudio.
- Comparar la edad materna, la ganancia ponderal materna durante el embarazo y la edad gestacional al nacimiento entre grupos de estudio.

### **4. Metodología**

#### **a. Diseño del estudio**

Para cumplir con los objetivos mencionados previamente, se realizó un estudio epidemiológico observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo de 2 grupos o cohortes.

Por un lado, las gestantes que dieron a luz a un recién nacido a término macrosómico conformaron una cohorte y las que dieron a luz a un recién nacido a término no macrosómico conformaron la otra cohorte.

#### **b. Ámbito y población de estudio**

Se incluyeron gestantes que dieron a luz a un recién nacido a término en el Hospital Universitario Quirón Madrid entre agosto de 2023 y junio de 2024.

Los criterios de inclusión fueron:

- Gestantes que se hayan realizado el cribado combinado del primer trimestre en el Hospital Universitario Quirón Madrid y que tengan registrado el valor de la proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A).

- Gestantes que hayan dado a luz en el Hospital Universitario Quirón Madrid entre agosto de 2023 y junio de 2024.
- Gestantes que hayan dado a luz a recién nacidos a término, considerándose recién nacido a término aquel que nace entre las semanas 37 y 41 de gestación.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes diabéticas, tanto diabetes gestacional (DMG) como Diabetes Mellitus 1 y 2 (DM1 y DM2).
- Gestaciones múltiples.

c. Cálculo del tamaño muestral

El cálculo tamaño muestral se realizó mediante la fórmula de comparación de medias, que dio como resultado 338, es decir, 169 pacientes por grupo, para alcanzar una potencia estadística del 80% y un nivel de confianza del 95%.

Tras realizar la recogida de datos se llegó finalmente a un tamaño muestral de 454, 96 recién nacidos a término macrosómicos y 358 recién nacidos a término no macrosómicos.

d. Selección y definición de variables

Las variables principales que se recogieron fueron el valor sérico de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A) medida en mg/dL y la macrosomía fetal, variable cuantitativa continua y variable cualitativa dicotómica, respectivamente. Ambas fueron utilizadas para el objetivo principal.

Para los objetivos secundarios se recogieron las variables sociodemográficas y clínicas, entre las que se incluyeron tanto variables cuantitativas como cualitativas:

- Cuantitativas: Edad materna, edad gestacional al nacimiento, peso fetal al nacimiento, peso pregestacional materno y ganancia ponderal materna durante la gestación.
- Cualitativas: Sexo fetal (Varón/Mujer), IMC materno pre-gestacional (Normopeso, sobrepeso y obesidad), antecedentes previos de macrosomía fetal (Si/No) y antecedente de parto previo (Si/No).

e. Recogida de datos

La recogida de datos se llevó a cabo mediante el acceso a los historiales clínicos de las pacientes incluidas en el registro de partos del Hospital Universitario Quirón Madrid, información que fue

proporcionada al estudiante con fines exclusivamente académicos. Durante todo el proceso, el estudiante estuvo supervisado por su tutor académico.

Con el objetivo de garantizar la confidencialidad de la información y cumplir con la normativa vigente en materia de protección de datos, se procedió a la pseudonimización de la base de datos mediante el siguiente protocolo:

- Se diseñaron dos bases de datos independientes. A cada paciente se le asignó un código identificativo único. En la primera base de datos, que contenía los datos personales identificativos, la custodia quedó exclusivamente a cargo del tutor. En la segunda base de datos, utilizada por el estudiante para el análisis estadístico, no se incluyó ningún dato identificativo.
- La base de datos anonimizada fue la única empleada para el análisis de los resultados del estudio.
- Dicha base de datos se mantuvo sometida a los controles de los sistemas del Hospital Universitario Quirón Madrid y no se incluyó en dispositivos móviles externos.

#### f. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de la muestra se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (%) en el caso de las variables cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas, se aplicó una prueba de normalidad (Saphiro-Wilk) y, en función de esta, si la variable seguía distribución normal se usó media  $\pm$  desviación estándar y en el caso contrario se usó mediana y rango intercuartílico [RIC].

Para comparar las variables cuantitativas (Niveles de proteína plasmática A asociada a la gestación, edad materna, ganancia ponderal materna durante el embarazo y edad gestacional) entre los grupos de estudio se utilizó la prueba U Mann Withney tras comprobar que ninguna de estas variables seguía una distribución normal.

Para comparar las variables cualitativas (IMC materno pre-gestacional, proporción de madres con antecedente de macrosomía en recién nacido en parto anterior, paridad y sexo fetal) entre los grupos de estudio se empleó Chi cuadrado.

Por último, para estudiar la correlación entre el valor de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A) obtenido en el cribado del primer trimestre y el peso en el recién nacido a término se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Se consideró la existencia de significación estadística cuando el p-valor fue inferior al 5%. El análisis de los datos se realizó con herramientas estadísticas que proporciona el programa Jamovi.

### 5. Aspectos éticos y legales

Este estudio fue aprobado por el comité de ética con código TFG051-24\_HUQM, que se anexa en la resolución. Se solicitó al comité de ética la exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo, y tener riesgo nulo para los sujetos.

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, del 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, del 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

### 6. Resultados

Se revisaron 556 historias clínicas de pacientes que dieron a luz en el Hospital Universitario Quirón Madrid entre agosto de 2023 y junio de 2024.

Un total de 102 pacientes fueron excluidas por diversos motivos. De estas, 86 fueron excluidas por diagnóstico de diabetes, tanto diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) como por diabetes gestacional (DG), y 16 pacientes fueron excluidas por tratarse de gestaciones múltiples.

Por tanto, el número final de pacientes incluidas en la muestra fue de 454.

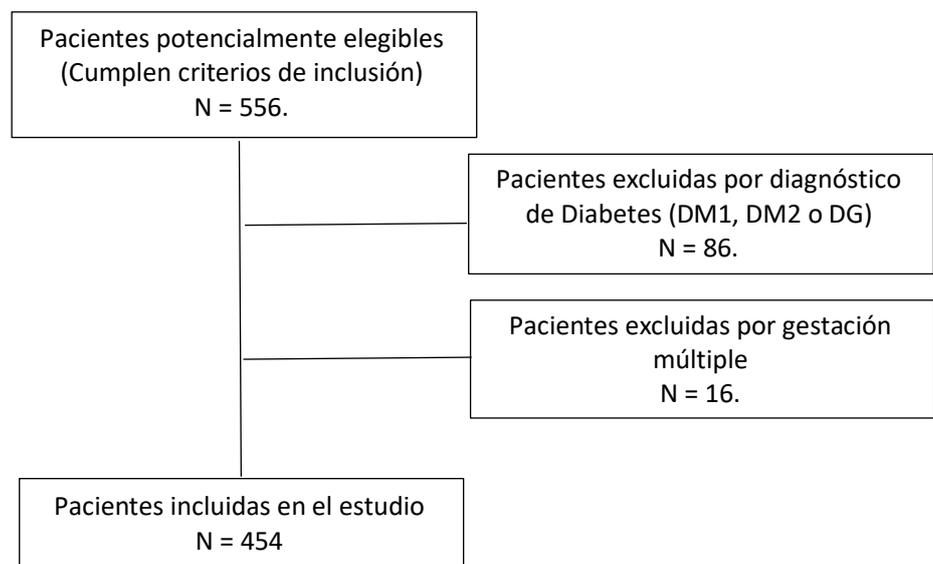


Figura 1: Diagrama de flujo

Se incluyeron, por tanto, un total de 454 gestantes en el estudio, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. A continuación, se presentan los resultados del análisis descriptivo de la muestra, detallando las características sociodemográficas y clínicas tanto del total como de los grupos de estudio (*Tabla 1*).

En cuanto a las variables cuantitativas, se presentan los valores correspondientes a edad materna, edad gestacional al nacimiento, peso del recién nacido, niveles de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A), peso pre-gestacional y ganancia ponderal materna durante la gestación.

La mediana de la edad materna fue de 35 años [RIC: 32-37], con un mínimo de 22 y un máximo de 46 años. La edad gestacional al nacimiento tuvo una mediana de 39,3 semanas [RIC: 38,6-40,1], con valores comprendidos entre 37,0 y 41,0 semanas.

La mediana de los niveles de PAPP-A fue de 2,35 mg/dL [RIC: 1,81 mg/dL], con un valor mínimo de 0,43 mg/dL y un máximo de 11,0 mg/dL.

El peso materno pre-gestacional tuvo una mediana de 61 kg [RIC: 12,2 Kg], con un mínimo de 43,2 kg y un máximo de 105 kg.

La ganancia ponderal materna presentó una mediana de 11,5 kg [RIC: 5,20 kg], con un rango de 1 a 28 kg.

En cuanto al peso del recién nacido, la media fue de  $3304 \pm 402$  g, con valores comprendidos entre 2075 y 4900 g.

Respecto a las variables cualitativas, se incluyen el sexo del recién nacido, el IMC materno pregestacional, la presencia de macrosomía, los antecedentes de parto previo y los antecedentes de macrosomía en partos anteriores.

El 54,2 % de recién nacidos fueron varones (n=246) y el 45,8 % fueron mujeres (n=208). De las gestantes, el 78,4 % tenían un IMC pre-gestacional correspondiente a normopeso (n=356), el 16,3 % presentaron sobrepeso (n=74) y el 5,3 % presentaron obesidad (n=24). Además, el 50,7 % habían tenido al menos un parto previo (n=230). Por último, únicamente el 3 % de la muestra refería antecedentes de macrosomía en un parto anterior (n=3).

Tabla 1: Características generales de la muestra

Variable	Mediana [RIC] / Media $\pm$ DE / n (%)
Edad materna (Años)	35 [32-37]
Edad gestacional (Semanas)	39,3 [38,6-40,1]
Peso al nacimiento (g)	3304 $\pm$ 402
PAPP-A (mg/dL)	2,35 [1,81]
Peso pregestacional (kg)	61 [12,2]
Ganancia ponderal (kg)	11,5 [5,2]
IMC materno pregestacional	Normopeso: 356 (78,4 %) Sobrepeso: 74 (16,3 %) Obesidad: 24 (5,3 %)
Sexo fetal	Varón: 246 (54,2 %) Mujer: 208 (45,8 %)
Partos previos	230 (50,7 %)
Antecedentes de macrosomía	3 (3 %)

Tras el análisis descriptivo de la muestra, se procedió a realizar el análisis por objetivos. Para responder al objetivo principal, se compararon los niveles de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A) obtenidos en el cribado del primer trimestre, entre los dos grupos de estudio. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney, cuyo resultado fue un p-valor de 0,074. Por tanto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PAPP-A entre ambos grupos.

En cuanto segundo objetivo, se evaluó la correlación entre los niveles séricos de PAPP-A y el peso del recién nacido. Para ello se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman. Los resultados mostraron una correlación débil pero positiva entre ambas variables ( $r = 0,111$ ;  $p = 0,018$ ), lo que sugiere que, a mayor concentración de PAPP-A, tiende a observarse un mayor peso neonatal. Esta relación se representa gráficamente en la *Figura 2*.

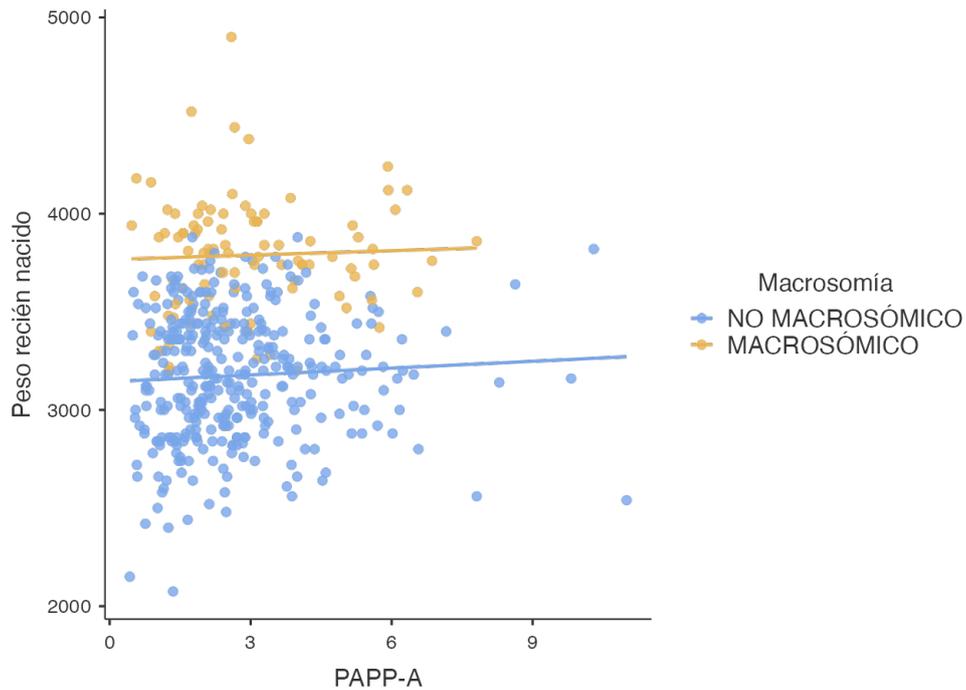


Figura 1: Diagrama de Dispersión entre niveles de PAPP-A y peso al nacimiento

El siguiente objetivo consistió en comparar las variables cualitativas entre los grupos de estudio, para lo cual se utilizó la prueba de Chi-cuadrado en todas ellas. Los resultados se resumen en la *Tabla 2*.

En primer lugar, se compararon las categorías del IMC pregestacional. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $\chi^2 = 3,20$ ;  $p = 0,202$ ), lo que sugiere que el IMC materno pregestacional no está relacionado de forma significativa con la macrosomía neonatal en esta muestra.

A continuación, se evaluó la proporción de madres con antecedente de macrosomía en parto previo entre los grupos. Sin embargo, debido a la frecuencia de casos en la categoría "Sí" (Solo 1 caso en el grupo de no macrosómicos y 2 en el grupo de macrosómicos), los resultados no son estadísticamente fiables, indicando que en esta muestra no hay datos suficientes para analizar la asociación entre antecedentes de macrosomía fetal y macrosomía neonatal.

En cuanto a la paridad, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $\chi^2 = 4,64$ ;  $p = 0,031$ ), indicando que el grupo de recién nacidos macrosómicos presentó una mayor proporción de madres con antecedente de parto previo en comparación con el grupo de

recién nacidos no macrosómicos. Por tanto, la paridad se asocia de forma significativa con la macrosomía neonatal.

Finalmente, se comparó el sexo del recién nacido entre los grupos. Los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 0,859$ ;  $p = 0,354$ ), sugiriendo que el sexo fetal no está asociado con el riesgo de macrosomía en esta muestra.

*Tabla 2: Comparación de las variables cualitativas entre grupos de estudio*

Variable	Categoría	Macrosómicos n (%)	No macrosómicos n (%)	Prueba estadística	p-Valor
IMC MATERNO	Normopeso	69 (70,4%)	287 (78,6%)	$\chi^2$	0,202
	Sobrepeso	21 (21,4%)	53 (14,5%)		
	Obesidad	6 (6,1%)	18 (4,9%)		
SEXO FETAL	Mujer	48 (50%)	160 (44,7%)	$\chi^2$	0,354
	Varón	48 (50%)	198 (55,3%)		
PARTOS PREVIOS	SI	38 (39,6%)	186 (51,9%)	$\chi^2$	0,031
	NO	58 (60,4%)	172 (48,1%)		
ANTECEDENTES DE MACROSOMÍA	SI	2 (2,1%)	1 (0,3%)	$\chi^2$	
	NO	94 (97,9%)	357 (99,7%)		

El último objetivo de este estudio fue comparar las variables cuantitativas entre los grupos de estudio. Para todas ellas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. En ninguno de los casos se observó una asociación estadísticamente significativa entre las variables analizadas y la macrosomía neonatal. Los resultados se resumen en la *Tabla 3*.

*Tabla 3: Comparación de las variables cuantitativas entre grupos de estudio*

Variable	Macrosómicos	No macrosómicos	Prueba estadística	p-Valor
Edad materna	35 [33-38]	34 [32-37]	U de Mann-Whitney	0.166
Edad gestacional	39.2 [38.48-40]	39.40[38.6-40.10]	U de Mann-Whitney	0.071
Ganancia ponderal materna	12 [10-15.03]	11.40 [9-14]	U de Mann-Whitney	0.072

## 7. Discusión

El objetivo principal de este estudio fue comparar los niveles de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A), obtenidos en el cribado del primer trimestre, entre gestantes cuyos recién nacidos a término fueron macrosómicos y gestantes cuyos recién nacidos a término no lo fueron. La hipótesis planteada sugería que las gestantes que daban a luz a recién nacidos a término macrosómicos presentaban niveles plasmáticos de PAPP-A un 10% superiores que aquellas con recién nacidos a término no macrosómicos.

Sin embargo, los resultados obtenidos en el estudio no respaldan esta hipótesis, ya que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de PAPP-A y el peso del recién nacido entre los grupos. Aunque sí que se observó una tendencia hacia niveles ligeramente más elevados en el grupo de recién nacidos a término macrosómicos.

No obstante, se identificó una correlación débil pero significativa entre los valores de PAPP-A y el peso al nacimiento, lo que podría indicar una posible relación entre esta proteína y el crecimiento fetal, aunque insuficiente para establecerla como marcador predictivo independiente de macrosomía neonatal.

Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Turrado Sánchez et al. (2023), quienes, en un estudio realizado en España, tampoco encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PAPP-A y la macrosomía fetal (21). No obstante, de manera similar a lo que se encontró en nuestro estudio, observaron una tendencia hacia valores más elevados de PAPP-A en gestantes que daban a luz a recién nacidos macrosómicos (21). Aunque dicha tendencia no alcanzó significación estadística en ninguno de los dos estudios, plantea la hipótesis de que los niveles de PAPP-A podrían estar relacionados con el crecimiento fetal excesivo.

De manera similar, Rodríguez Zurita et al. (2021), también sugirieron que los niveles elevados de PAPP-A podrían estar asociados con el desarrollo de macrosomía en el recién nacido, aunque tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas (22). Por su parte, los resultados de Poon et Al. (2011) son más concluyentes en este sentido, ya que en su cohorte en Reino Unido, encontraron una asociación significativa entre los niveles elevados de PAPP-A y un mayor riesgo de macrosomía, especialmente al considerar otros factores maternos como la edad gestacional, el IMC y la paridad (23). Este estudio, al integrar múltiples variables, resalta la importancia de usar la PAPP-A como parte de un enfoque multidimensional para la predicción de la macrosomía fetal (23). En línea con esta perspectiva, los hallazgos de Wells et al. (2015)

identificaron una correlación significativa entre niveles de PAPP-A y macrosomía en mujeres con diabetes gestacional, lo que sugiere que este biomarcador podría ser particularmente útil como indicador de crecimiento fetal en contextos de mayor riesgo, como en mujeres con comorbilidades preexistentes (23, 24).

El estudio de Peterson y Simhan (2008) también destaca una posible relación entre niveles elevados de PAPP-A y la macrosomía fetal, especialmente en mujeres con diabetes gestacional (25). Este hallazgo coincide con lo observado en nuestro estudio, donde se identificó una tendencia similar en las mujeres con los niveles más elevados de PAPP-A. Sin embargo, al no haberse incluido gestantes con diabetes en nuestra muestra, la comparación directa con dicho estudio queda limitada.

En cuanto a las variables maternas analizadas, se identificó una asociación significativa entre la paridad y la macrosomía fetal, un hallazgo respaldado por Alsammani y Ahmed (2012), quienes señalaron que la paridad es uno de los factores de riesgo más consistentes para la macrosomía fetal (26). De manera concordante, Adeoye et al. (2025) destacaron la importancia de la paridad en la predicción de la macrosomía, al observar que las mujeres con antecedentes de recién nacidos macrosómicos presentaban un mayor riesgo de recurrencia en embarazos posteriores (27). En la misma línea, Agudelo et al. (2019) coincidieron con los anteriores y añadieron que las gestantes con antecedentes de macrosomía deberían ser monitorizadas más estrechamente debido al elevado riesgo de recurrencia (28).

En nuestro estudio no se encontró una relación significativa entre el IMC pregestacional y la macrosomía neonatal. Sin embargo, múltiples investigaciones respaldan la existencia de una asociación entre un IMC elevado antes del embarazo y un mayor riesgo de macrosomía. Por ejemplo, Peña Salas et al. (2021) y Ruíz Canchucaja y Cano Cárdenas (2022) concluyeron que el sobrepeso y la obesidad pregestacional constituyen factores importantes que contribuyen al desarrollo de macrosomía en el recién nacido (29, 30). De manera similar, López et al. (2022) también identificaron la obesidad materna como un factor determinante en la aparición de macrosomía (29, 31). En nuestro estudio no se encontró una asociación significativa entre estas variables, lo que podría estar relacionado con la distribución de los grupos o el tamaño de la muestra, que podría ser inferior en comparación con otros estudios.

En cuanto a la ganancia ponderal materna, algunos estudios como los de Adeoye et al. (2025) y Agudelo et al. (2019) señalan que el aumento excesivo de peso durante la gestación es un

predicador claro de macrosomía en el recién nacido (27, 28). Por el contrario, en nuestro estudio no se logró establecer una relación estadísticamente significativa en este aspecto, lo que podría deberse a la falta de información sobre la dinámica de la ganancia de peso, a las diferencias en los métodos de seguimiento del peso de las gestantes, a la homogeneidad de la ganancia de peso o bien a la variabilidad de los hábitos dietéticos de las mujeres incluidas en la muestra.

En relación al sexo fetal, los resultados de nuestro estudio coinciden con lo reportado por López et al. (2022), quienes no encontraron diferencias significativas entre el sexo fetal y el riesgo de macrosomía a pesar de que, en algunos estudios previos como el de Nkwabong et al. (2014), se ha sugerido que hay más probabilidad de recién nacido macrosómico si el sexo es masculino (31, 32). En nuestra muestra el 54,2 % de los recién nacidos fueron varones, pero no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el sexo fetal y la macrosomía en el recién nacido.

Respecto al análisis de los antecedentes obstétricos, la baja frecuencia de antecedentes de macrosomía en nuestra muestra limitó la capacidad para comparar este factor. Sin embargo, como señalan Nkwabong et al. (2014), la presencia de un hijo macrosómico en embarazos previos se asocia con un riesgo significativamente mayor de recurrencia (32). En este estudio, el Odds ratio fue de 1,9 lo que subraya la importancia de tener en cuenta los factores obstétricos al evaluar el riesgo de macrosomía en embarazos posteriores. Esta relación es un área crucial para futuras investigaciones, dado que la recurrencia de macrosomía fetal representa una clara señal de riesgo para la salud maternofetal.

Si bien los hallazgos de este estudio presentan puntos de concordancia y discrepancia con otros estudios descritos en la literatura previa, es importante considerar los aspectos, tanto metodológicos como contextuales, que podrían haber influido en los resultados obtenidos. A continuación, se exponen las limitaciones y fortalezas del estudio.

En primer lugar, se presentan las fortalezas del estudio que aportan solidez a los resultados y respaldan la validez de los hallazgos obtenidos. El diseño comparativo se realiza entre dos grupos bien definidos (Gestantes con recién nacidos a término macrosómicos y gestantes con recién nacidos a término no macrosómicos) lo que facilita una comparación directa entre ambos grupos y permite evaluar de manera más precisa las diferencias entre los niveles de PAPP-A y su posible relación con la macrosomía en el recién nacido. Además, la población incluida en el estudio es homogénea, ya que todos los datos se recogieron de un solo centro hospitalario, lo que ayuda a reducir la variabilidad en el manejo de los datos y asegura que los resultados sean

aplicables a una población similar a la de este hospital. Asimismo, también se adoptaron medidas rigurosas para la confidencialidad y seguridad de los datos, como realizar una base de datos pseudonimizada y el cumplimiento de los requisitos éticos y legales.

Además, el análisis estadístico realizado fue adecuado y riguroso, utilizando herramientas como Jamovi y aplicando las pruebas estadísticas adecuadas para las diferentes variables, lo que asegura que los datos se hayan tratado de la manera correcta. La recogida exhaustiva de variables sociodemográficas y clínicas permite una interpretación más completa de los factores que podrían influir en la macrosomía neonatal y el valor de PAPP-A. Esta amplitud de variables también abre la puerta a futuras investigaciones para explorar como interactúan estos factores y cómo se relacionan con el desarrollo de macrosomía neonatal.

Sin embargo, este estudio también presenta varias limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, al ser un estudio retrospectivo, los datos fueron obtenidos a partir de registros médicos previos, por lo que hay que tener en cuenta posibles errores de registro o falta de información completa o veraz en algunos casos.

Por otro lado, aunque el estudio excluyó a las gestantes diabéticas para crear un grupo homogéneo, esta decisión también limita la generalización de los resultados a una población más amplia, ya que no se evaluó cómo la PAPP-A influye en las gestantes con diabetes.

Otra limitación importante es el tamaño desigual de los grupos: El grupo de recién nacidos macrosómicos fue relativamente pequeño (96 gestantes), lo que podría haber afectado a la precisión de los resultados en este grupo y reducido la representatividad de la muestra. Además, aunque se registraron diversas variables clínicas y sociodemográficas, no se controlaron algunos factores de confusión no medidos, como el nivel de actividad física materna o la alimentación, que podrían haber influido en los resultados y distorsionado la relación entre el valor de PAPP-A y la macrosomía neonatal.

Finalmente, la baja frecuencia de antecedentes de macrosomía en nuestra muestra limitó la capacidad para realizar un análisis más profundo de este factor, lo que impide establecer conclusiones definitivas sobre el impacto de este antecedente en el riesgo de recurrencia de macrosomía.

Al igual que cualquier otro estudio, el presente también está sujeto a varios sesgos que podrían haber influido en la validez interna de los resultados obtenidos. Uno de los principales sesgos es el sesgo de selección, ya que las gestantes diabéticas fueron excluidas del estudio. Esta decisión permitió obtener un grupo homogéneo, pero también limitó la generalización de los resultados

a una población más amplia. Para reducir este sesgo se podría haber incluido a pacientes con comorbilidades para así poder obtener resultados más representativos de la población general.

Otro sesgo potencial es el sesgo de información, que ocurre cuando los datos recolectados no son precisos o completos. En este caso, al ser un estudio retrospectivo basado en historiales médicos, podría haber existido la posibilidad de que algunos registros no estuvieran completos o contuvieran errores. Para minimizar este sesgo, una estrategia efectiva hubiera sido asegurar que los datos fueran recolectados de manera estandarizada y verificar los registros mediante un proceso de validación cruzada con otras fuentes, como entrevistas a las pacientes o registros adicionales, para aumentar la fiabilidad de la información.

El sesgo del observador es otro desafío importante en estudios como este, en el que el investigador puede interpretar los datos de forma subjetiva. Para reducir este sesgo, se podría haber implementado un diseño doble ciego donde tanto los investigadores como los analistas desconocieran la asignación de los grupos de estudio (Macrosomía/No macrosomía) durante el análisis de los resultados. Esto habría garantizado que los hallazgos no estuvieran influenciados por expectativas preconcebidas, especialmente en la interpretación de los niveles de PAPP-A y su relación con la macrosomía.

Otro sesgo relevante es el sesgo de confusión, que ocurre cuando una variable no controlada afecta tanto a la variable independiente (PAPP-A) como a la dependiente (Macrosomía neonatal), alterando la relación entre ellas. En este estudio, factores como el IMC pregestacional, la edad materna y los antecedentes obstétricos pueden haber actuado como variables de confusión. Para minimizar este sesgo, se podrían haber utilizado modelos estadísticos multivariantes, como la regresión múltiple, para ajustar por los efectos de estos factores y obtener una estimación más precisa de la relación entre PAPP-A y macrosomía. Además, la estratificación de los grupos en función de factores de confusión conocidos habría permitido un análisis más detallado de las relaciones entre las variables.

Finalmente, el sesgo de publicación es una preocupación que puede afectar a la interpretación general de los resultados, ya que los estudios con resultados negativos o no significativos son menos propensos a ser publicados. Es esencial que los resultados, tanto positivos como negativos, sean publicados de forma transparente para evitar que el sesgo de publicación distorsione la percepción general sobre el tema.

Tras analizar las limitaciones y fortalezas de nuestro estudio podemos concluir en que el principal aporte de este es proporcionar nueva evidencia sobre la relación entre los niveles de PAPP-A en el primer trimestre y la macrosomía en el recién nacido a término. A pesar de no haber encontrado una asociación significativa entre las variables, una de las contribuciones de este estudio es mostrar la existencia de una tendencia hacia niveles más elevados de PAPP-A en el grupo de gestantes con recién nacidos a término macrosómicos, lo que sugiere una posible relación entre PAPP-A y el crecimiento fetal, aunque no suficiente como para utilizarla como marcador predictivo independiente de macrosomía fetal. Además, también se destaca la importancia de variables maternas como la paridad, lo que refuerza la idea de que la historia obstétrica es un factor clave en la predicción de macrosomía. Este estudio, al centrarse en una población homogénea, ayuda a minimizar factores de confusión relacionados con comorbilidades como la diabetes, lo que permite una mejor interpretación de los resultados sin la interferencia de otras condiciones preexistentes.

Otro aporte importante es el uso de una metodología rigurosa con un tamaño muestral adecuado y un análisis estadístico apropiado, lo que otorga robustez a los resultados. Si bien las conclusiones son limitadas por la falta de diferencias significativas, este trabajo establece una base para futuras investigaciones que podrían profundizar en la relación entre PAPP-A y el crecimiento fetal, especialmente al considerar factores adicionales como la presencia de comorbilidades, el peso pre-gestacional o la genética.

Finalmente, los resultados de este estudio podrían contribuir a reevaluar el papel de la PAPP-A en el cribado prenatal, especialmente si se combinara con otras pruebas y factores clínicos en modelos predictivos de macrosomía fetal, lo que podría ser útil en la práctica clínica para mejorar la gestión prenatal de las gestantes de riesgo.

Por otra parte, también resulta pertinente enmarcar sus implicaciones dentro de un contexto más amplio, alineado con los Objetivos de Desarrollo Sostenible propuestos por la Agenda 2030. Uno de los objetivos más relevantes para este estudio es el ODS3: Salud y bienestar, en particular, el objetivo 3.1: "Reducir la mortalidad materna y neonatal". Este ODS tiene como meta garantizar una atención sanitaria de calidad para todas las mujeres y neonatos, con especial énfasis en la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada al embarazo, parto y posparto.

La macrosomía fetal está relacionada con un mayor riesgo de complicaciones durante el parto además de un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades metabólicas a lo largo de la vida del recién nacido, como la obesidad y la diabetes Mellitus 2 (DM2).

Este estudio contribuye a los ODS3 al explorar la detección temprana de factores de riesgo como la macrosomía fetal a través de la medición de la PAPP-A en el primer trimestre. Si se pudiera identificar a las gestantes en riesgo de tener un recién nacido macrosómico, se podría mejorar la gestión prenatal y la atención al parto, reduciendo las complicaciones maternas y neonatales y mejorando la salud a largo plazo de los niños con esta condición.

Además, los resultados de este estudio podrían contribuir al diseño de políticas y programas de cribado prenatal más eficaces que permitan a los sistemas de salud prevenir y gestionar de manera más proactiva los casos de macrosomía fetal, promoviendo un entorno más saludable tanto para las madres como para los recién nacidos.

Por tanto, este estudio apoya el ODS3 al identificar posibles formas de prevenir complicaciones durante el embarazo y el parto, contribuyendo a mejorar la salud materna y neonatal y apoyando los esfuerzos por reducir la mortalidad y morbilidad asociada al embarazo y el nacimiento en el ámbito global.

Por otra parte, los resultados obtenidos en este estudio, aunque no muestran una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PAPP-A y macrosomía fetal, abren varias líneas de reflexión para la investigación futura. La tendencia observada de niveles más elevados de PAPP-A en el grupo de gestantes con recién nacidos macrosómicos sugiere que, aunque no se pueda considerar la PAPP-A como un marcador predictivo independiente en este estudio, su uso en combinación con otras variables podría ser útil para predecir el riesgo de macrosomía fetal en contextos específicos, como en gestantes con diabetes gestacional o antecedentes de macrosomía en embarazos previos.

Futuras investigaciones deberían centrarse en la incorporación de otras variables, como la genética, factores ambientales o el estilo de vida materno, para evaluar la relación entre PAPP-A y la macrosomía de una manera más integral. Sería también importante realizar estudios prospectivos con muestras más grandes que incluyan gestantes con comorbilidades, ya que este estudio excluyó a aquellas con diabetes, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a una población más amplia.

Además, como se mencionó anteriormente también podrían realizarse modelos predictivos multivariantes en lugar de estudiar PAPP-A de manera aislada e incorporar modelos predictivos que integren múltiples factores de riesgo como la edad materna, el IMC, los antecedentes obstétricos y las comorbilidades, para evaluar si la combinación de estos factores y la medición de PAPP-A podría mejorar la precisión del cribado neonatal. Por último, podrían realizarse estudios longitudinales que sigan a las gestantes durante toda la gestación y más allá del parto

para observar las consecuencias a largo plazo de la macrosomía fetal, especialmente en relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas en los niños.

En cuanto a la práctica clínica, este estudio subraya la importancia de realizar un cribado prenatal temprano utilizando marcadores como PAPP-A, aunque no sea suficiente de forma aislada. La monitorización y seguimiento de las gestantes con factores de riesgo conocidos para macrosomía, como la presencia de antecedentes de parto previo o la obesidad, podría mejorar los resultados perinatales y reducir las complicaciones durante el parto. En la clínica, los resultados de este estudio podrían influir en la implementación de estrategias personalizadas de gestión prenatal que consideren el uso conjunto de PAPP-A con otros indicadores clínicos.

En cuanto a las dificultades encontradas en este estudio que podrían haber influido en los resultados y que también deberían ser consideradas en futuras investigaciones encontramos las siguientes, ya mencionadas anteriormente. En primer lugar, la exclusión de comorbilidades como la diabetes gestacional, también el tamaño desigual de los grupos que podría haber afectado a la precisión de las comparaciones, las limitaciones en la recogida de datos al tratarse de un estudio retrospectivo y los sesgos en la recopilación de datos como el sesgo de selección y el sesgo de información, además de la falta de control sobre factores de confusión no medidos como la alimentación materna o el nivel de actividad física.

## 8. Conclusiones

El objetivo principal de este estudio fue comparar los niveles de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A), obtenidos en el cribado del primer trimestre, entre gestantes que dieron a luz a recién nacidos a término macrosómicos y aquellas con recién nacidos a término no macrosómicos. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de PAPP-A en ambos grupos (Mediana: 2,28 mg/dL en el grupo sin macrosomía frente a 2,55 mg/dL en el grupo con macrosomía;  $p = 0,074$ ). No obstante, se observó una tendencia hacia niveles más elevados de PAPP-A en el grupo recién nacidos macrosómicos, lo que sugiere una posible relación entre PAPP-A y el crecimiento fetal, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Por tanto, en este contexto, la PAPP-A no puede considerarse un marcador predictivo confiable de macrosomía neonatal.

Respecto al objetivo secundario de estudiar la correlación entre el valor de PAPP-A y el peso al nacimiento, se identificó una correlación débil pero estadísticamente significativa (Spearman,  $p = 0,018$ ). Este hallazgo indica que, si bien podría existir una relación entre PAPP-A y el crecimiento fetal, dicha correlación no es lo suficientemente robusta como para utilizar PAPP-A como marcador independiente, y su utilidad podría mejorar si se combina con otros factores de riesgo y variables clínicas.

En cuanto a la comparación del IMC materno pregestacional, los antecedentes de macrosomía fetal, la paridad y el sexo fetal entre los grupos de estudio, no se encontró una asociación significativa entre el IMC materno pregestacional y la macrosomía neonatal, en contraste con la evidencia previa que sí apunta a una relación relevante. Sin embargo, sí se identificó una asociación significativa entre la paridad y la macrosomía: las gestantes con antecedentes de partos previos presentaron una mayor proporción de recién nacidos macrosómicos, lo que refuerza la importancia de la paridad como factor de riesgo. En relación con el sexo fetal, no se observaron diferencias significativas, lo que sugiere que esta variable no influye de manera relevante en el desarrollo de macrosomía fetal en esta muestra.

Por último, al comparar los niveles de PAPP-A, la edad materna, la ganancia ponderal materna durante la gestación y la edad gestacional al nacimiento entre los grupos, no se identificaron diferencias significativas, lo que indica que estos factores no mostraron un impacto claro sobre la relación entre PAPP-A y macrosomía neonatal en esta población.

En resumen, este estudio proporciona nueva evidencia sobre la relación entre PAPP-A y la macrosomía neonatal, aunque no establece una asociación significativa que permita considerarla como marcador predictivo independiente. Las variables maternas, especialmente la paridad, continúan siendo elementos clave en la predicción del riesgo de macrosomía. Aunque los hallazgos obtenidos no permiten confirmar a PAPP-A como un marcador clínico útil por sí sola, sí abren la posibilidad de considerarla dentro de un enfoque multidimensional, en combinación con otros factores clínicos y obstétricos, para mejorar el cribado y el manejo de la macrosomía neonatal.

## 9. Bibliografía

1. Conover CA, Oxvig C. The Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) Story. *Endocr Rev.* 2 de junio de 2023;bnad017.
2. Guibourdenche J, Leguy MC, Pidoux G, Hebert-Schuster M, Laguillier C, Anselem O, et al. Biochemical Screening for Fetal Trisomy 21: Pathophysiology of Maternal Serum Markers and Involvement of the Placenta. *Int J Mol Sci.* 21 de abril de 2023;24(8):7669.
3. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103(6):194-205.
4. Oxvig C, Conover CA. The Stanniocalcin-PAPP-A-IGFBP-IGF Axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 de junio de 2023;108(7):1624-33.
5. Adasheva DA, Lebedeva OS, Goliusova DV, Postnikov AB, Teriakova MV, Kopylova IV, et al. PAPP-A-Specific IGFBP-4 Proteolysis in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci.* 8 de mayo de 2023;24(9):8420.
6. Bosch-Barrera J, Hernández A, Abella LE. La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología. *Sist Sanit Navar.* 2009;32.
7. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagnóstico Prenat.* abril de 2013;24(2):57-72.
8. Gómez Manrique A, Abarca Martínez LJ, Ávila Padilla S, Villalón Villarroel MC, García Sagredo JM, Repollés Escarda M. Cribado combinado para la detección de trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación. Impacto sobre la tasa de procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal tras 5 años de implementación. *Prog Obstet Ginecol.* abril de 2012;55(4):173-80.
9. Antón Martínez D, Boronat García M, Del Pozo Luengo MS, López Expósito I, Bafalliu Vidal JA, Vera Carbonell A, et al. Evaluación de la eficacia del cribado prenatal del primer trimestre de embarazo en la Región de Murcia. *Rev Lab Clínico.* julio de 2010;3(3):97-103.
10. Peña Salas MS, Escribano Cobalea M, López González E. Macrosomía fetal: factores de riesgo y resultados perinatales. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* julio de 2021;48(3):100637.
11. Teva G MJ, Redondo A R, Rodríguez G I, Martínez C S, Abulhaj M M. Análisis de la tasa de detección de fetos macrosómicos mediante ecografía. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013;78(1):14-8.
12. Camaño Gutiérrez I, Burguillo AG, Reneses J, Villar Ruiz O, Montañez Quero D, Vallejo Pérez P. Estimación ecográfica del peso fetal: ¿podemos mejorar nuestras predicciones? *Prog Obstet Ginecol.* septiembre de 2011;54(9):452-8.
13. Piro E. LARGE FOR GESTATIONAL AGE, MACROSOMIA, OVERGROWTH: AN UPDATE ON DEFINITIONS AND DETERMINANTS. *EuroMediterranean Biomed J.* 2020;(15):116-20.
14. Mejía Chicaiza JV, Pilco Pérez VP, Gutiérrez Figueroa, Brígida Carmen. Macrosomía fetal: Complicaciones maternas y neonatales en púerperas atendidas en el Hospital José Carrasco Arteaga período 2015-2019. [Internet] [Tesis de licenciatura]. Universidad de Cuenca; 2020. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/35717>

15. Álvarez Silveiras E, Vázquez Rodríguez M, Castro Vilar L, Alves Pérez MT. Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* julio de 2014;41(3):112-21.
16. López Soto Á, Jódar Pérez MÁ, García Izquierdo O, Lorente Fernández M, López Pérez R, Martínez Uriarte J. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* agosto de 2016;81(4):274-80.
17. Kantomaa T, Väärasmäki M, Gissler M, Ryyänen M, Nevalainen J. First trimester maternal serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG levels and risk of SGA or LGA in women with and without GDM. *BMC Pregnancy Childbirth.* 6 de septiembre de 2024;24(1):580.
18. Pérez Carbajo, E. PAPP-A y  $\beta$ -HCG: Marcadores bioquímicos de cromosopatía del primer trimestre como predictores de alteraciones en el crecimiento fetal [Internet] [Tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad autónoma de Madrid; 2017. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=138738>
19. Tarim E, HaciveliOğlu SÖ, Çok T, Bağış HT. First trimester maternal serum PAPP-A levels and macrosomia in nondiabetic mothers. *Turk J Med Sci [Internet].* 1 de enero de 2011 [citado 11 de marzo de 2025]; Disponible en: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol41/iss4/3>
20. González González NL, González Dávila E, García Hernández JA, Cabrera Morales F, Padrón E, Domenech E. Construcción de un modelo de cálculo y registro del percentil de peso neonatal. *An Pediatría.* febrero de 2014;80(2):81-8.
21. Turrado Sánchez EM, De Miguel Sánchez V, Macía Cortiñas M. Correlation Between PAPP-A Levels Determined During the First Trimester and Birth Weight at Full-Term. *Reprod Sci.* noviembre de 2023;30(11):3235-42.
22. Rodríguez-Zurita A, Caamiña Álvarez S, González Gómez T, González García M, L. Martín Santos, García Bello MÁ, et al. Niveles séricos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en el primer trimestre del embarazo como predictores de resultados obstétricos desfavorables en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* enero de 2022;49(1):100711.
23. Poon LCY, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-47.
24. Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan YF, Bartlett A, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2015;100(6):2372-9.
25. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* mayo de 2008;198(5):e43-5.
26. Alsammani M, Ahmed S. Fetal and maternal outcomes in pregnancies complicated with fetal macrosomia. *North Am J Med Sci.* 2012;4(6):283.
27. Adeoye IA, Fakorede JI, Salawu MM, Adediran KI. Associations of macrosomia with sociodemographic, anthropometric, lifestyle factors and perinatal outcomes in Southwest Nigeria. *BMC Pediatr.* 24 de enero de 2025;25(1):61.

28. Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa BE, Restrepo-Mesa SL. Factors associated with fetal macrosomia. *Rev Saúde Pública*. 21 de noviembre de 2019;53:100.
29. Peña Salas MS, Escribano Cobalea M, López González E. Macrosomía fetal: factores de riesgo y resultados perinatales. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet*. julio de 2021;48(3):100637.
30. Ruiz Canchucaja A, Cano Cardenas LA. Maternal factors associated with fetal macrosomia according to the national survey of demographics and family health 2020. *Rev Fac Med Humana*. 9 de julio de 2022;22(3):489-96.
31. López Soto Á, Jódar Pérez MÁ, García Izquierdo O, Lorente Fernández M, López Pérez R, Martínez Uriarte J. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. agosto de 2016;81(4):274-80.
32. Elie N, Guilherme Roger NT, Joseph Nelson F. What Are The Risk Factors For  $\geq 4500$  G Macrosomia? Simavli S, editor. *J Woman's Reprod Health*. 12 de febrero de 2015;1(1):1-6.

## 10. Anexos

### a. Resolución comité de ética



TFG051-24\_HUQM

### **INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION**

**Título del proyecto:** "Relación entre los niveles plasmáticos de proteína plasmática a asociada al embarazo (papp-a) en gestantes y macrosomía en el recién nacido a término".

**Documentos con versiones:**

PROTOCOLO Versión 1.0, 22 de Julio de 2024

**Investigador Principal:** MARINA CAÑAMARES MARTIN

**Servicio:** Ginecología

**Centro:** Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

**Estudiante:**

- LAURA MUÑOZ CAMPOS. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Ética de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 25/08/2024

Dr. Javier Bécares Martínez  
Presidente CEImFJD

**Nota:** La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.

b. Tablas de peso percentiladas según edad gestacional y sexo para recién nacidos

Al definirse macrosomía como peso en el recién nacido mayor o igual al percentil 90 se incluyen estas tablas de peso percentiladas según la edad gestacional y el sexo para recién nacidos (20).

Fetos/recién nacidos varones									
Edad gestacional	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
26	688,2	712,9	751,0	814,6	885,3	955,9	1.019,5	1.057,6	1.082,3
27	734,7	761,1	801,7	869,6	945,1	1.020,5	1.088,4	1.129,0	1.155,4
28	811,4	840,6	885,4	960,4	1.043,7	1.127,1	1.202,0	1.246,9	1.276,0
29	914,4	947,2	997,8	1.082,3	1.176,1	1.270,0	1.354,5	1.405,1	1.437,9
30	1.039,5	1.076,8	1.134,3	1.230,3	1.337,1	1.443,8	1.539,8	1.597,3	1.634,7
31	1.182,8	1.225,2	1.290,6	1.399,9	1.521,4	1.642,8	1.752,1	1.817,5	1.860,0
32	1.340,2	1.388,3	1.462,4	1.586,3	1.723,9	1.861,5	1.985,3	2.059,4	2.107,6
33	1.507,8	1.561,9	1.645,3	1.784,6	1.939,4	2.094,2	2.233,6	2.316,9	2.371,1
34	1.681,5	1.741,8	1.834,8	1.990,2	2.162,8	2.335,5	2.490,9	2.583,8	2.644,2
35	1.857,2	1.923,9	2.026,6	2.198,3	2.389,0	2.579,6	2.751,3	2.854,0	2.920,7
36	2.031,1	2.104,1	2.216,4	2.404,1	2.612,6	2.821,1	3.008,8	3.121,1	3.194,1
37	2.199,0	2.278,0	2.399,6	2.602,8	2.828,6	3.054,4	3.257,6	3.379,2	3.458,2
38	2.357,0	2.441,7	2.572,0	2.789,8	3.031,8	3.273,8	3.491,6	3.622,0	3.706,6
39	2.501,0	2.590,8	2.729,2	2.960,3	3.217,0	3.473,8	3.704,9	3.843,3	3.933,1
40	2.627,0	2.721,4	2.866,7	3.109,4	3.379,1	3.648,9	3.891,6	4.036,9	4.131,2
41	2.731,0	2.829,1	2.980,2	3.232,5	3.512,9	3.793,3	4.045,7	4.196,7	4.294,8
42	2.809,0	2.909,9	3.065,2	3.324,8	3.613,2	3.901,6	4.161,2	4.316,5	4.417,4

Fetos femeninos/recién nacidas									
Edad gestacional	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
26	633,7	656,4	691,5	750,0	815,1	880,1	938,7	973,7	996,5
27	698,0	723,0	761,6	826,1	897,8	969,5	1.034,0	1.072,6	1.097,6
28	786,8	815,1	858,6	931,3	1.012,1	1.092,9	1.165,6	1.209,1	1.237,3
29	896,8	929,0	978,6	1.061,4	1.153,5	1.245,6	1.328,4	1.378,0	1.410,2
30	1.024,4	1.061,2	1.117,8	1.212,5	1.317,6	1.422,8	1.517,5	1.574,1	1.610,9
31	1.166,3	1.208,1	1.272,6	1.380,4	1.500,2	1.619,9	1.727,7	1.792,2	1.834,0
32	1.319,0	1.366,4	1.439,3	1.561,2	1.696,6	1.832,0	1.953,9	2.026,9	2.074,2
33	1.479,1	1.532,3	1.614,1	1.750,8	1.902,6	2.054,5	2.191,2	2.273,0	2.326,1
34	1.643,3	1.702,3	1.793,2	1.945,1	2.113,8	2.282,5	2.434,4	2.525,2	2.584,3
35	1.808,1	1.873,0	1.973,0	2.140,1	2.325,7	2.511,4	2.678,4	2.778,4	2.843,4
36	1.970,0	2.040,8	2.149,7	2.331,8	2.534,0	2.736,3	2.918,3	3.027,3	3.098,0
37	2.125,7	2.202,1	2.319,6	2.516,0	2.734,3	2.952,5	3.149,0	3.266,5	3.342,9
38	2.271,8	2.353,3	2.479,0	2.688,9	2.922,1	3.155,4	3.365,3	3.490,9	3.572,5
39	2.404,7	2.491,1	2.624,1	2.846,3	3.093,2	3.340,1	3.562,3	3.695,3	3.781,6
40	2.521,2	2.611,7	2.751,2	2.984,1	3.243,0	3.501,8	3.734,8	3.874,2	3.964,8
41	2.617,7	2.711,8	2.856,5	3.098,4	3.367,2	3.636,0	3.877,9	4.022,6	4.116,6
42	2.691,0	2.787,6	2.936,4	3.185,1	3.461,4	3.737,7	3.986,3	4.135,1	4.231,8

c. Tabla de variables

Tabla 4: Clasificación de las variables recogidas y explicación

VARIABLE	CATEGORÍA	EXPLICACIÓN
<b>VARIABLES PRINCIPALES</b>		
<b>PAPP-A</b>	Cuantitativa continua	Se utilizarán los niveles de PAPP-A recogidos en el cribado del 1º trimestre. Expresado en mUI/mL.
<b>MACROSOMÍA EN RECIÉN NACIDO A TÉRMINO</b>	Cualitativa nominal dicotómica. - Macrosómico. - No macrosómico.	Se define macrosomía como peso >percentil 90 al nacimiento. Se define recién nacido a término como edad gestacional al nacimiento entre las semanas 37-41.
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>		
<b>EDAD MATERNA</b>	Cuantitativa discreta.	
<b>EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO</b>	Cuantitativa continua.	Se medirá en semanas de gestación.
<b>PESO FETAL AL NACIMIENTO</b>	Variable cuantitativa continua.	Se medirá en gramos (gr.).
<b>SEXO FETAL</b>	Variable cualitativa dicotómica: Femenino o masculino.	
<b>PESO DE LA MADRE PREGESTACIÓN</b>	Cuantitativa continua.	Se medirá en Kilogramos (Kg.).
<b>IMC MATERNO PRE-GESTACIONAL</b>	Variable cualitativa nominal politómica. - Normopeso: 18,5-24,9 Kg/m <sup>2</sup> . - Sobrepeso: 25,0-29,9 Kg/m <sup>2</sup> . - Obesidad: 30,0-34,5 Kg/m <sup>2</sup> .	Calculado con la fórmula Peso pre-gestacional (Kg)/ Altura (m <sup>2</sup> ).

<b>GANANCIA PONDERAL MATERNA DURANTE LA GESTACIÓN</b>	Cuantitativa continua.	Diferencia de peso materno entre la primera visita gestacional y la última.
<b>ANTECEDENTES PREVIOS DE MACROSOMÍA FETAL</b>	Cualitativa nominal dicotómica. - Si. - No.	
<b>PARIDAD</b>	Cualitativa nominal dicotómica. - Si. - No.	Antecedente de parto previo.