

Trabajos Originales

Marcadores séricos del primer trimestre y riesgo obstétrico en una población con alta prevalencia de obesidad

Yurena Méndez L¹, Margarita Álvarez de la Rosa R¹, Laura Pilar Pérez C¹, Marta Coloma E¹, Ana Isabel Padilla P, M, Juan Troyano L¹

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife, Islas Canarias, España.

RESUMEN:

Objetivo: La detección precoz del riesgo de complicaciones de la gestación como preeclampsia, parto pretérmino, y aborto, permitiría evitar morbimortalidad y secuelas. Hemos estudiado la relación entre niveles bajos de PAPP-A y BhCG con malos resultados obstétricos en una población con alta prevalencia de obesidad. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes que acudieron para tamizaje de aneuploidías el I trimestre. Los casos fueron las pacientes con MoM PAPP-A y/o BhCG por debajo del percentil 5 y el grupo control una muestra aleatorizada de pacientes con marcadores normales. Se ajustó por obesidad, edad, paridad, tabaquismo, y técnicas de reproducción.

Resultados: La cohorte estuvo formada por 9111 pacientes. Se obtuvieron 382 casos con MoM PAPP-A inferior al percentil 5 y 325 con MoM BhCG por debajo del percentil 5, y 50 casos con ambos marcadores por debajo del percentil 5. Se tomaron 1417 controles. La prevalencia de obesidad fue del 20,7% y de sobrepeso el 28,4%. Los niveles bajos de PAPP-A se relacionaron con abortos, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado, pequeños para la edad gestacional, parto pretérmino y diabetes gestacional. Los niveles de BhCG por debajo del percentil 5 se relacionaron con la enfermedad hipertensiva gestacional. Los niveles de ambos marcadores por debajo del percentil 5 tuvieron relación significativa con aborto, preeclampsia precoz y parto pretérmino. **Conclusión:** Los niveles bajos de PAPP-A y BhCG se relacionan con malos resultados obstétricos en una población de alta prevalencia de obesidad.

Palabras clave: PAPP-A, B-hCG, cribado primer trimestre, resultados adversos.

ABSTRACT

Background: Early identification of pregnant women at risk of developing intrauterine growth restriction, preeclampsia, preterm birth, stillbirth, among other complications would allow more intensive surveillance to reduce the risk of severe disease. We aimed to study whether low levels of maternal serum markers PAPP-A and BHCG are associated with adverse pregnancy outcomes in an obese population.

Methods: Cases were obtained from a cohort of 9111 patients who attended first trimester screening. We included women with PAPP-A and/or BHCG below the 5th percentile. A randomized group of women with serum markers above the 5th percentile was used as control group. Results were adjusted for age, parity, smoking status, BMI or reproductive techniques.

Results: Prevalence of obesity was 20,7%. We found 382 women with PAPP-A below the 5th percentile, 325 with BHCG below the 5th percentile, 50 with both markers low, and recruited 1417 controls. The cases with low PAPP-A were significantly more likely to experience abortion, preeclampsia, low birth weight, preterm birth, or gestational diabetes. Low BHCG was significantly associated with gestational hypertension. Low BHCG and PAPP-A in the same patient correlated with abortion, early preeclampsia and preterm birth.

Conclusions: Low levels of maternal serum markers correlate with adverse pregnancy outcomes in an obese population. We recommend to develop further calculators of obstetric risk to improve positive predictive value and to establish a maternal-fetal surveillance plan.

KEY WORDS: PAPP-A, B-hCG, first trimester screening, adverse obstetric outcomes.

INTRODUCCIÓN

La combinación de los niveles de la proteína plasmática-A asociada al embarazo (PAPP-A) y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica (B-hCG), junto con la medición de la translucencia nuchal (TN) y la edad materna se emplean como cribado combinado en el primer trimestre para aneuploidías fetales. Pero además, estos marcadores serológicos relacionados con la placentación (1-3), también se han asociado a malos resultados obstétricos (4). En concreto, la asociación entre bajos niveles de PAPP-A y resultados adversos ha sido sugerida previamente (5) resultando que tenían un mayor riesgo de crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto prematuro, muerte fetal e hipertensión gestacional.

La población perteneciente a nuestra área de salud se caracteriza por presentar altos índices de masa corporal (IMC), estando Canarias a la cabeza en España en cuando a sobrepeso-obesidad infantojuvenil (6); se ha estudiado la prevalencia de gestantes obesas en otra isla del archipiélago, siendo el 17%, uno de las mayores en Europa. Está bien documentada la relación entre obesidad y malos resultados obstétricos (7). La obesidad materna se relaciona con diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión gestacional, parto prematuro, macrosomía, etc. Los estudios publicados (4, 8) lo han sido en poblaciones sin tales índices de obesidad.

El objetivo de este estudio es valorar en nuestra población, característicamente con una alta tasa de obesidad, la asociación entre niveles bajos de PAPP-A, de B-hCG, y de ambas simultáneamente, con malos resultados obstétricos ajustando por IMC.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha realizado un estudio de casos y controles anidado en una cohorte formada por las pacientes que se han realizado el tamizaje de primer trimestre de aneuploidías en nuestro centro entre los años 2011 y 2014. Se excluyeron aquellas que tuvieron un diagnóstico de aneuploidía o malformación fetal, las que se realizaron una interrupción voluntaria del embarazo por síndromes malformativos, los

embarazos gemelares, las enfermedades trofoblásticas y aquellas pacientes perdidas al seguimiento. En nuestro centro hay una media de 2500 partos anuales; es un centro de tercer nivel, de referencia para la mitad occidental del archipiélago. Se recogieron todos los casos de niveles de MoM PAPP-A y/o MoM BhCG por debajo del percentil 5, y se tomaron de forma aleatorizada 2 controles por cada caso entre los cribados con niveles por encima de este percentil. La selección de los controles fue establecida por aleatorización informática.

A las gestantes se les ofrece entre la semanas 11 y 13+6 de gestación el cribado de aneuploidías. Este consiste en la realización de la ecografía del primer trimestre con medición de la translucencia nuchal (TN) y a continuación, extracción de muestra sanguínea para determinación de marcadores serológicos. La paciente recibe información sobre el alcance y las limitaciones de la prueba y firma un consentimiento informado. La sensibilidad, especificidad y tasa de falsos positivos se encuentran entre los recomendados por las guías clínicas.

La determinaciones de PAPP-A y BhCG se obtienen del análisis de suero materno con un ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (Immulate 2000, Siemens). Los cálculos de riesgos estadísticos se realizan con el software PRISCA 4.0 (Healthcare Siemens) con certificación CE. Finalmente se emite un informe en con los niveles serológicos de PAPP-A y BhCG en mUI/ml y múltiplos de la mediana (MoMs), Translucencia nuchal (TN) (mm y MoMs), datos demográficos relevantes para el ajuste de MoMs (tabaquismo, diabetes, técnicas de reproducción asistida, edad y peso materno), edad gestacional exacta y longitud cráneo-caudal fetal en el momento de la realización, y se calculan los riesgos para trisomía 21 por edad, bioquímico y combinado más riesgo combinado para trisomía 18. Se considera riesgo elevado cuando es mayor a 1/270.

Los datos recogidos para cada gestante fueron edad, grupo étnico, hábito tabáquico, existencia de diabetes, método de concepción, índice de masa corporal, (tomando el valor del peso de la paciente al realizarse el cribado y la talla que refería tener a su

llegada a paritorio), edad gestacional al parto y paridad, definiendo a mujeres nulíparas como aquellas que se encontraban en su primer embarazo o mujeres cuyo parto fue precedido únicamente por embarazos que resultaron en aborto (espontáneo o inducido) antes de la semana 24 de gestación.

El CIR fue definido como alteración de la función placentaria identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o peso fetal estimado por debajo del percentil 3. Los fetos pequeños para la edad gestacional (PEG), fueron definidos como fetos con peso entre percentil 3 y percentil 10 y Doppler umbilical normal. La calculadora utilizada para el cálculo de pesos y percentiles fue la del Hospital Clínic de Barcelona (disponible en <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>).

La hipertensión gestacional fue definida como aquella presión arterial diastólica superior o igual a 90 mmHg después de la semana 20 de gestación en dos tomas separadas por lo menos 4 horas en una paciente previamente normotensa, sin proteinuria asociada. Se tomó como preeclampsia, aquella hipertensión más proteinuria significativa asociada (más de 300mg/L en 24 horas o en su defecto superior a 1g/L en toma aislada), considerando preeclampsia precoz aquella de inicio antes de la semana 37, y tardía cuando se inició por encima de esta semana. Tomamos como abortos o pérdidas gestacionales tempranas a aquellas acaecidas antes de la semana 24 de gestación, y éxitos tardíos a los producidos posteriormente de esta edad gestacional. La diabetes gestacional fue definida como dos valores de glucemia alterados tras una sobrecarga oral de glucosa (100 gramos) en una gestante no diagnosticada previamente de diabetes mellitus, determinadas de forma basal, a los 60, 120 y 180 minutos de la toma, siendo los valores de referencia: Basal: 105; 60 minutos: 190 ;120 minutos: 165; 180 minutos: 145 mg/dl. La macrosomía fetal fue definida como recién nacido con peso superior a 4000 gramos o recién nacido con peso mayor al percentil 95 para su edad gestacional. Se tomó como parto pretérmino aquel producido antes de la semana 37 de gestación y parto prematuro al producido antes de la semana 34 de gestación.

Los datos fueron obtenidos a través de las historias clínicas de cada paciente a través del sistema informático SAP (Walldorf, Alemania). Cada variable a estudio fue codificada e introducida en tablas Excel (Microsoft, Washington, EEUU) para su posterior análisis de regresión con SPSS 21 (IBM, Chicago) tomando como nivel de significación

estadística 0,05. Las variables categóricas se analizaron con el test de Chi cuadrado y las cuantitativas normales con la t de Student. Los odd ratios (OR), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se extrajeron de tablas de contingencia, y para predecir una variable en función de otra se utilizó la regresión lineal. Se emplearon modelos de regresión logística múltiple para parto prematuro, preeclampsia, diabetes y PEG, ajustando por diferentes características demográficas (edad, IMC, paridad, tabaquismo y técnica de reproducción asistida) y niveles patológicos de marcadores bioquímicos. Se generaron curvas ROC para estos modelos de regresión y se estimaron las áreas bajo la curva (AUROC) para cada marcador patológico. Se obtuvo autorización del Comité Ético.

RESULTADOS

El total de pacientes con cribado de aneuploidías de primer trimestre fue de 9111. El número total de controles fue de 1479 gestantes. Los casos fueron 757. El flujo de pacientes se muestra en la Figura 1 y las características demográficas en la Tabla 1.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles para edad, talla, raza, diabetes pre-gestacional y embarazos obtenidos por técnicas de reproducción. La distribución ponderal de la muestra, según clasificación de la OMS fue 2,2% de gestante con bajo peso (IMC<18,5), 48,5% con normopeso (IMC entre 18,5 y 24,9), 28,4% de sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9) y 20,7% de obesidad (IMC>30). Los casos y los controles tuvieron una media de IMC de "sobrepeso" (25,6 y 26,88 respectivamente, $p<0,005$). El tabaquismo fue de 18,2% en los casos y 14,1% en los controles ($p<0,005$).

La prevalencia de resultados adversos se muestra en la Tabla 2 y la estratificación de variables demográficas y de malos resultados obstétricos en obesas versus no obesas en la Tabla 3.

En la tabla 4 se muestran las características demográficas que encontraron asociación estadísticamente significativa con malos resultados obstétricos.

Se obtuvieron 382 casos de MoM PAPP-A por debajo del percentil 5 (0,41 MoM). Se compararon los resultados adversos con 1417 controles siendo la diferencia estadísticamente significativa para aborto, preeclampsia, CIR, pequeños para la edad gestacional, parto pretérmino y diabetes gestacional (Tabla 5). Dada la existencia de una relación entre

distintas características demográficas y resultados adversos se decidió realizar regresión logística ajustando por edad materna, IMC, tabaquismo, diabetes pregestacional, paridad, técnicas de reproducción asistida y marcador PAPP-A por debajo del percentil 5. En la Tabla 6 se muestra dicha la relación ajustada, donde se observa que tras eliminar la influencia del peso materno y de otras variables, la PAPP-A sigue siendo predictora de ocho resultados adversos.

Se obtuvieron 325 casos de MoM BhCG por debajo del percentil 5 (en nuestra cohorte, 0,35 MoM). Se compararon los resultados adversos con 1417 controles dando una diferencia estadísticamente significativa para enfermedad hipertensiva gestacional (OR=2,72) y preeclampsia (OR=2,45). Tras realizar regresión logística ajustando por edad materna, IMC, tabaquismo, diabetes pregestacional, paridad, técnicas de reproducción asistida y marcador BhCG por debajo del percentil 5, se mantuvo la asociación con la enfermedad hipertensiva gestacional (OR ajustado de 2,33; p=0,021 y AUROC de 0,72).

Se obtuvieron 50 casos en los que tanto la MoM PAPP-A como la MoM BhCG se encontraban por debajo del percentil 5. Se compararon los resultados adversos con 1417 controles dando una diferencia estadísticamente significativa para aborto, preeclampsia precoz y parto pretérmino. Tras realizar regresión logística ajustando por datos demográficos y marcadores serológicos por debajo del percentil 5, se mantuvo la significación estadística: aborto (OR ajustado=14,6; AUROC:0,87), preeclampsia precoz (OR ajustado=6,024; AUROC:0,75) y parto pretérmino (OR ajustado=2,72; AUROC: 0,59).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se confirma la asociación de malos resultados obstétricos con niveles de MoM PAPP-A y MoM BhCG por debajo del percentil 5 tras ajustar por factores demográficos en una población con alta prevalencia de obesidad. Los resultados que se asocian con mayor frecuencia y mayor odds ratio son: la pérdida gestacional, la preeclampsia precoz y el CIR, reflejando la relación de los marcadores séricos maternos bioquímicos con las anomalías de la placentación.

Nuestras pacientes presentan una prevalencia de obesidad del 20,7%, superior a la media del territorio nacional (18,6% de mujeres obesas mayores de 18 años según la última encuesta nacional de salud

publicada en 2012). En nuestra muestra la clasificación ponderal media según los criterios de la OMS fue de "sobrepeso" (media de IMC 26,16%). Se confirma el alto índice de masa corporal del que parten las mujeres gestantes de nuestra población ya referida por I. Bautista-Castaño y colaboradores , en el que encontraron que un 4,2% de su muestra presentaba bajo peso, el 53,8% normopeso, el 25,0% sobrepeso y el 17,1% obesidad (6). Otros estudios no han tenido en cuenta la relación entre marcadores séricos, obesidad materna y resultados adversos quizá por provenir de áreas geográficas del país con menor prevalencia de obesidad (9).

Encontramos asociación entre IMC y diabetes gestacional, teniendo ésta una prevalencia global del 8%. La prevalencia depende de la población a estudio y los criterios utilizados. En España está descrita según el GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo) una prevalencia de diabetes gestacional de hasta un 12%, y según Estadísticas Nacionales entre un 4,5 y el 16,1% (<http://sespas.es/informe2006/p1-2.pdf>).

Consecuentemente, tenemos mayor índice de macrosomía con una prevalencia del 6,2% comparado con algunos estudios como el de Dugoff con 1,21% (4). Además, encontramos una asociación significativa entre IMC y preeclampsia (OR=2,4), y entre diabetes gestacional y EHG (OR=2,43) ya descrito en el estudio HAPO (10). Sin embargo a pesar de tener una alta prevalencia de obesas y diabéticas gestacionales, la prevalencia de los estados hipertensivos gestacionales (sumando enfermedad hipertensiva gestacional y preeclampsia) nos da una incidencia de 4,6%, lo que está dentro de lo descrito por la literatura. Algunos artículos provienen de Norteamérica, con unas tasas de obesidad comparables a Canarias, lo que justificaría la igualdad de resultados.

La causa de la asociación entre bajos niveles de PAPP-A y malos resultados obstétricos parece encontrarse en el aparente origen común placentario en muchos de estos resultados adversos. Rizzo en 2009 encontró que las concentraciones bajas de PAPP-A en suero materno se asociaban con una reducción significativa del volumen placentario y de su vascularización (11). Odibo encontró que las áreas superficiales de las vellosidades intermedias, así como el volumen de las vellosidades terminales placentarias fueron significativamente más pequeñas en placentas de embarazos complicados con CIR y preeclampsia (2). En comparación con el grupo control, la PAPP-A (MoM) fue menor en los

embarazos con morfometría placentaria anormal. Por tanto, no es extraño encontrar que niveles bajos de PAPP-A en suero materno se asocie con una reducción significativa del volumen de la placenta y con patologías asociadas a la disfunción de ésta como son los fetos PEG, CIR, preeclampsia y aborto.

Nuestro estudio también encontró significación para diabetes gestacional y bajos niveles de PAPP-A (OR=1,58). Wells también encontró esta asociación y sin embargo Dugoff en el FASTER trial no llegó a esta conclusión (4, 12). La prevalencia de la diabetes gestacional en la muestra de Dugoff fue mucho menor que en la nuestra (3,05% frente al 8% respectivamente), esta puede ser la causa de los diferentes hallazgos. Otros autores encontraron asociación entre PAPP-A baja y diabetes gestacional, siendo su incidencia también menor a la nuestra y concluyen que las concentraciones de PAPP-A y BhCG libre en el primer trimestre se reducen en los embarazos que posteriormente son diagnosticadas de diabetes gestacional y puede ser útil en otros algoritmos de detección para este trastorno aunque la sensibilidad por sí sola es bastante pobre (13, 14). Estas observaciones sugieren que los niveles de PAPP-A podrían reflejar el grado de control de la glucemia y por lo tanto asociarse al riesgo de desarrollar diabetes durante la gestación. Sin embargo, los estudios sobre los niveles de PAPP-A en pacientes con diabetes gestacional resultan contradictorios, incluso en zonas donde existen gran prevalencia de diabetes gestacional como es la población China (15). Una causa teórica de nuestra asociación pudo ser el mayor índice de prevalencia de diabetes gestacional en nuestro medio y por otra parte el no ajuste de los niveles de PAPP-A por diabetes en aquellos casos de diabetes tipo 2 no diagnosticadas y clasificadas durante la gestación como diabéticas gestacionales.

No se encontró significación entre niveles séricos y partos prematuros pero sí para todos los pretérmino (OR= 1,69). Dugoff encontró una relación similar con los partos pretérmino (OR=1,73), sin embargo, al igual que otros autores, no coinciden en la definición de parto prematuro (4, 5), por lo que los datos no son comparables.

Nuestro estudio no encontró asociación de la PAPP-A baja con éxitus fetales por encima de la semana 24, pero sí con abortos por debajo de dicha semana, posiblemente por el bajo número de eventos en nuestra muestra.

La BhCG por debajo del percentil 5 sólo se relacionó en nuestro estudio con enfermedad

hipertensiva gestacional, no encontrando relación estadísticamente significativa para otros resultados adversos. Existen resultados dispares en cuanto a la BhCG en la bibliografía. Algunos autores la asocian con abortos, CIR y/o éxitus intraútero, sobre todo al considerar el marcador por debajo del percentil 1 (4, 5, 8, 13, 16).

Hay que tener en cuenta que en todos estos estudios existen discrepancias frecuentes entre factores como la definición y / o descripción de la gravedad de la afección, los puntos de corte del marcador utilizado, grado de significación que se ha tomado y las características maternas incorporadas en los algoritmos de riesgo. Además, están realizados en grupos poblacionales con diferentes etnias y prevalencias de resultados adversos, por lo que se pueden llegar a distintas conclusiones.

Encontramos relación entre PAPP-A y BhCG bajas simultáneamente y aborto, preeclampsia precoz y parto pretérmino, pero siendo ambos marcadores indicadores de alteración en la placentación y por tanto de la función placentaria, sería esperable encontrar más patologías asociadas. Posiblemente esto se deba al bajo número de pacientes con estas características en nuestra muestra y por otro lado, puede que estos dos marcadores tengan una intervención fisiopatológica diferente para cada resultado adverso. Sin embargo, la asociación tuvo los OR más altos de todos los encontrados: para aborto se obtuvo un OR ajustado de 14,6 y para preeclampsia precoz un OR ajustado de 6,02. Datos que se deberían tener en cuenta en la práctica clínica en este subgrupo de pacientes.

Las principales fortalezas de este estudio son el número de pacientes y el ajuste de los OR por factores de riesgo para resultados adversos como es la obesidad, principalmente. La asociación de los marcadores serológicos con malos resultados obstétricos está documentada, pero esta asociación de forma independiente para un sólo marcador tiene un VPP bajo para todas ellas. Por ejemplo en nuestra muestra, implicaría que sólo el 4,8% de las pacientes con una MoM PAPP-A por debajo del percentil 5 desarrollarían una preeclampsia, o el 9,4% un CIR. Esto implicaría someter a un gran número de pacientes a pruebas innecesarias por el elevado número de falsos positivos, lo que dificulta su introducción en las guías de práctica clínica habitual. Las líneas futuras de investigación apuntan a la combinación de varios marcadores, y de características maternas con índices Doppler, que

podrían mejorar el VPP en conjunto y permitir la elaboración calculadoras de riesgo para cada población.

Figura 1.- Diagrama de flujo de pacientes.

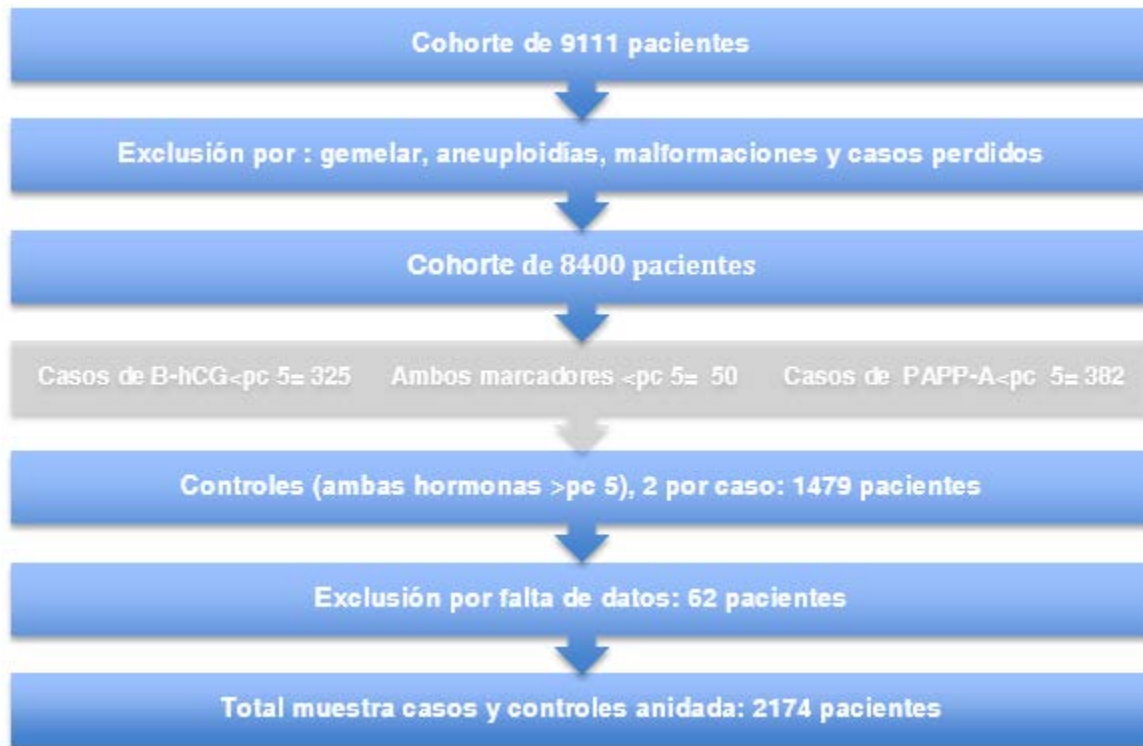


Tabla 1 - Datos demográficos de la muestra.

| CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO n=2174 | | |
|---|-------------|----------------------|
| Edad | Media 31 | (IC 30,8- 31,21) |
| Peso | Media 69,47 | (IC 68,82 - 70,12) |
| Talla | Media 162,8 | (IC 162,61 - 163,15) |
| IMC | Media 26,16 | (IC 25,93- 26,39) |
| Hábito tabáquico | 338 | (15,54%) |
| TRA | 68 | (3,1%) |
| Diabetes pregestacional | 32 | (1,5%) |
| Nulíparas | 1338 | (61,51%) |
| Raza caucásica | 2160 | (99,4%) |
| Otras razas | 14 | (0,7%) |

IMC: Índice de masa corporal; TRA: Técnica de reproducción asistida

Tabla 2 - Prevalencia de resultados adversos en la muestra.

| RESULTADOS ADVERSOS | n | % |
|--------------------------------------|-----|--------|
| Partos Pretérmino (< 37 Semanas) | 205 | 9,43 % |
| Diabetes Gestacional | 170 | 8 % |
| Macrosomía | 133 | 6,2 % |
| Crecimiento Intrauterino Restringido | 103 | 4,80 % |
| Pequeño Para La Edad Gestacional | 96 | 4,5 % |
| Preeclampsia | 51 | 2,4 % |
| Preeclampsia Precoz | 25 | 1,2 % |
| Preeclampsia Tardía | 26 | 1,2 % |
| Enfermedad Hipertensiva Gestacional | 49 | 2,2 % |
| Partos Prematuros (<34 Semanas) | 47 | 2,2 % |
| Abortos (Éxito < Semana 24) | 24 | 1,1 % |
| Éxito > 24 Semanas | 10 | 0,5 % |
| DPNI | 12 | 0,6 % |
| Placenta Previa | 12 | 0,6 % |

DPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.

Tabla 3 - Características y resultados de pacientes obesas vs no obesas del total de la muestra (N=2121).

| CARACTERÍSTICAS Y RESULTADO | OBESAS (n=432) | NO OBESAS (n=1689) | p |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| EDAD (media) | 31,04 | 30,86 | 0,4 |
| TABAQUISMO | 72 (16%) | 257 (15,2%) | 0,4 |
| RAZA CAUCÁSICA | 431 (99,7%) | 1676 (99,2%) | 0,39 |
| TRA | 11 (2,5%) | 56 (3,3%) | 0,41 |
| DIABETES PREGESTACIONAL | 12 (2,7%) | 19 (1,1%) | 0,011 |
| NULÍPARAS | 245 (56%) | 1061 (62,8%) | 0,01 |
| PREECLAMPSIA | 19 (4,3%) | 32 (1,89%) | 0,04 |
| CIR | 16 (3,7%) | 84 (4,9%) | 0,17 |
| PARTO PRETÉRMINO | 45 (10,4%) | 153 (9,05%) | 0,2 |
| DPPNI | 1 (0,2%) | 10 (0,5%) | 0,31 |

| | | | |
|----------------------|------------|------------|------|
| MACROSOMÍA | 46 (10,6%) | 84 (4,9%) | 0,00 |
| DIABETES GESTACIONAL | 60 (13,8%) | 109 (6,4%) | 0,00 |

Tabla 4 - Características demográficas asociadas a resultados adversos

| Característica Demográfica | Asociación con: | Odds Ratio (IC 95%) | p* |
|----------------------------|----------------------|---------------------|-------|
| Obesidad (IMC>30) | Diabetes gestacional | 3,13 (2,24 – 4,37) | 0,000 |
| | Preeclampsia | 2,4 (1,35- 4,30) | 0,000 |
| Edad >35 | Diabetes gestacional | 1,87 (1,35 – 2,59) | 0,000 |
| Tabaquismo | CIR | 2,75 (1,79 – 4,24) | 0,000 |
| | Parto Pretérmino | 0,57 (0,35 – 0,91) | 0,018 |
| TRA | Parto Prematuro | 3,85 (1,47– 10,06) | 0,001 |
| | Parto pretérmino | 2,82 (1,56- 5,09) | 0,003 |
| DG | Macrosomía | 2,63 (1,61- 4,29) | 0,000 |
| | EHG | 2,43 (1,12- 5,30) | 0,021 |

p*: Pearson Chi-Square; IMC: Índice de masa corporal; CIR: Crecimiento intrauterino retardado; EHG: Enfermedad hipertensiva gestacional; TRA: Técnica de reproducción asistida; DG: Diabetes gestacional; IC: intervalo de confianza.

Tabla 5 - Análisis estadístico de MoM PAPP-A y resultados adversos.

| RESULTADO PERINATAL ADVERSO | PAPP-A MoM < Pc5 n: 382 | PAPP-A MoM > Pc5 n:1417 | Odds ratio (IC 95%) | P* | VPP % (IC 95%) | VPN % (IC 95%) |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|-------|-------------------|--------------------|
| ABORTO | 9 | 9 | 5,66 (2 - 16,01) | 0,003 | 2,4 (1,2 - 4,4) | 99,6 (99,1 - 99,8) |
| PREECLAMPSIA | 18 | 20 | 3,53 (1,85 - 6,74) | 0,000 | 4,8 (3,1- 7,5) | 98,6 (97,8 - 99,1) |
| Preeclampsia precoz | 10 | 9 | 4,29 (1,73- 10,55) | 0,001 | 2,7 (1,5 - 4,9) | 99,4 (98,8 - 99,7) |
| Preeclampsia tardía | 8 | 11 | 2,79 (1,11 - 6,99) | 0,022 | 2,2 (1,1 - 4,2) | 99,2 (98,6 - 99,6) |
| CIR | 35 | 48 | 2,93 (1,86 - 4,62) | 0,000 | 9,4 (6,8 -12,6) | 96,6 (95,4 -97,4) |
| PEG | 28 | 49 | 2,24 (1,39 - 3,62) | 0,001 | 7,5 (5,2 - 10,6) | 96,5 (95,4 - 97,3) |
| PARTO PRETÉRMINO | 51 | 117 | 1,75 (1,23 - 2,49) | 0,002 | 13,7 (10,6- 17,6) | 91,7 (90,1 - 93) |
| DIABETES GESTACIONAL | 41 | 101 | 1,57 (1,07 - 2,31) | 0,019 | 11,0 (8,2 - 14,5) | 92,7 (91,3- 94,0) |
| EHG | 11 | 23 | 1,81 (0,88 - 3,76) | 0,192 | 2,9 (1,6 - 5,2) | 98,4 (97,6 - 98,9) |
| PARTO PREMATURO | 12 | 27 | 1,70 (0,86 - 3,4) | 0,125 | 3,2 (1,9 - 5,6) | 98,1 (97,2 - 98,7) |
| ÉXITUS INTRAÚTERO | 2 | 6 | 1,26 (0,25 - 6,27) | 0,777 | 0,5 (0,1 - 1,9) | 99,6 (99,1 - 99,8) |
| DPNI | 2 | 7 | 1,07 (0,22 - 5,15) | 0,937 | 0,5 (0,1 - 1,9) | 99,5 (99 - 99,8) |
| MACROSOMÍA | 16 | 93 | 0,63 (0,37 - 1,09) | 0,095 | 4,3 (2,7 - 6,9) | 93,4 (92 - 94,6) |
| PLACENTA PREVIA | 2 | 10 | 0,74 (0,16 - 3,41) | 0,703 | 0,5 (0,1 - 1,9) | 92,7 (91,3 - 94) |

*P: Pearson Chi-Square; Pc: Percentil; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IC: Intervalo de confianza; CIR: Crecimiento intrauterino retardado; PEG: Pequeño para la edad gestacional; EHG: Enfermedad hipertensiva gestacional; DPNI: Desprendimiento de placenta normalmente inserta.

Tabla 6 - Resultados de MoM PAPP-A y resultados adversos tras regresión logística ajustando por edad materna, IMC, tabaquismo, diabetes pregestacional y técnicas de reproducción asistida

| RESULTADO PERINATAL ADVERSO | Odds ratio ajustado | P* | AUROC |
|-----------------------------|---------------------|-------|-------|
| ABORTO | 4,48 | 0,014 | 0,76 |
| PREECLAMPSIA | 3,342 | 0,000 | 0,72 |
| Preeclampsia precoz | 4,049 | 0,003 | 0,73 |
| Preeclampsia tardía | 2,581 | 0,045 | 0,76 |
| CIR | 3,09 | 0,000 | 0,68 |
| PEG | 2,296 | 0,001 | 0,59 |
| PARTO PRETÉRMINO | 1,698 | 0,004 | 0,60 |
| DIABETES GESTACIONAL | 1,58 | 0,023 | 0,716 |

*P: Pearson Chi-Square; CIR: crecimiento intrauterino retardado; PEG: pequeño para la edad gestacional; AUROC: área bajo la curva

REFERENCIAS

- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(6):3149-53.
- Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011;32(8):598-602.
- Bahado-Singh RO, Oz AU, Kingston JM, Shahabi S, Hsu CD, Cole L. The role of hyperglycosylated hCG in trophoblast invasion and the prediction of subsequent pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2002;22(6):478-81.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446-51.
- Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762-7.
- Bautista-Castano I, Aleman-Perez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, Garcia-Hernandez JA, Serra-Majem L. [Prevalence of obesity in pregnant women of Canary Islands, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(11):478-80.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621-38.
- Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-49.

9. Lopez Soto A, Jódar Pérez MA, 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.* 2016;81(4):6.
 10. Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):255 e1-7.
 11. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein A levels. *J Ultrasound Med.* 2009;28(12):1615-22.
 12. 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.* 2015;100(6):2372-9.
 13. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-53.
 14. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(11):1485-9.
 15. Cheuk QK, Lo TK, Wong SF, Lee CP. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J.* 2015.
 16. Krantz D, Hallahan T, Janik D, Carmichael J. Maternal Serum Screening Markers and Adverse Outcome: A New Perspective. *J Clin Med.* 2014;3(3):693-712.
-