Universidad de La Laguna

TRABAJO FIN DE GRADO

NIVELES SÉRICOS DE PAPP-A Y β-hCG EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO COMO PREDICTORES DE RESULTADOS OBSTÉTRICOS DESFAVORABLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA

TERESA GONZÁLEZ GÓMEZ

TUTOR: ALICIA OTILIA RODRÍGUEZ ZURITA

CO-TUTOR: SARA CAAMIÑA ÁLVAREZ

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología. HUNSC.

La laguna 20 de mayo de 2020

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

3. HIPÓTESIS

4. OBJETIVOS

- **4.1.** Objetivo principal
- **4.2.** Objetivos secundarios

5. MATERIAL Y MÉTODO

- **5.1.** Diseño del estudio
- **5.2.** Sujetos del estudio
- **5.3.** Variables del estudio
- **5.4.** Recogida de datos
- **5.5.** Recogida y manejo de muestras
- **5.6.** Análisis estadístico de los datos

6. RESULTADOS

- **6.1.** Estudio de MoM PAPP-A ≤ p5 y controles
- **6.2.** Estudio de MoM β-hCG ≤ p5 y controles

7. DISCUSIÓN

8. CONCLUSIÓN

9. APRENDIZAJE ADQUIRIDO

10. ANEXOS

11. BIBLIOGRAFÍA

12. ASPECTOS ÉTICOS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **PAPP-A:** proteína plasmática A asociada al embarazo
- **B-hCG**: fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana
- **TN**: translucencia nucal
- **IMC:** índice de masa corporal
- **proMBP:** proforma de la proteína básica mayor del eosinófilo
- **IGFBP:** insulin-like growth factor binding protein
- **IGF:** factor de crecimiento insulínico
- **PEG**: pequeño para la edad gestacional
- **CIR**: crecimiento intrauterino restringido
- **PP**: parto pretérmino
- **PE**: preeclampsia
- **MoM**: múltiplo de la mediana
- **LH**: hormona luteinizante
- **FSH**: hormona foliculoestimulante
- **TSH**: thyroid-Stimulating Hormone
- **DPPNI**: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
- **HTA**: hipertensión arterial
- **HUNSC**: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
- **IVE**: interrupción voluntaria del embarazo
- **CCPT**: cribaje de primer trimestre

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- **Tabla 1**: Características sociodemográficas. Comparación grupo MoM PAPP-A ≤ p5 con grupo control.
- **Tabla 2**: Resultados obstétricos desfavorables. Comparación grupo PAPP-A ≤ p5 con grupo control
- **Tabla 3**: Análisis estadístico de MoM PAPP-A y resultados adversos. Valores predictivos y Odds Ratio.
- **Tabla 4**: Efectos adversos neonatales. Test de Apgar. Comparación grupo PAPP-A ≤ p5 con grupo control
- **Tabla 5**: Efectos adversos neonatales. pH. Comparación grupo PAPP-A ≤ p5 con grupo control
- **Tabla 6**: Características sociodemográficas. Comparación grupo β-hCG ≤ p5 con grupo control.
- **Tabla 7**: Resultados obstétricos desfavorables. Comparación grupo β-hCG ≤ p5 con grupo control
- **Tabla 8**: Análisis estadístico de MoM β-hCG≤ p5 y resultados adversos. Valores predictivos y Odds Ratio.
- **Tabla 9**: Efectos adversos neonatales. Test de Apgar. Comparación grupo β-hCG ≤ p5 con grupo control
- **Tabla 10**: Efectos adversos neonatales. pH. Comparación grupo β-hCG ≤ p5 con grupo control

RESUMEN

Introducción: Los niveles de PAPP-A y β-hCG se utilizan en la práctica médica en el programa de cribado del primer trimestre para la detección de anomalías cromosómicas. Sin embargo, muchos estudios han documentado la asociación entre valores bajos de estos marcadores en el suero materno durante el primer trimestre y efectos maternofetales adversos. El objetivo de este trabajo es valorar dicha relación.

Material y métodos: Estudio de casos y controles de tipo retrospectivo anidado en una cohorte de pacientes con embarazo único que se realizó el programa de cribado del primer trimestre entre 2017 y 2018 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Para el grupo de los casos se seleccionaron pacientes con niveles de MoM PAPP-A y/o β-hCG iguales o inferiores al percentil 5. El grupo control se obtuvo realizando una selección aleatorizada de entre todas las pacientes con niveles de MoM PAPP-A y/o β-hCG por encima de dicho percentil. Se compara mediante análisis estadístico la incidencia de eventos obstétricos adversos de cada grupo.

Resultados: En los grupos con niveles bajos de MoM PAPP-A y MoM β-hCG se observa un mayor riesgo de desarrollar crecimiento intrauterino restringido que en el grupo control (OR: 2,7 y 3,17 respectivamente). En el grupo MoM PAPP-A ≤ p5 también se obtuvo un riesgo 3,8 veces superior de estados hipertensivos del embarazo (IC: 1,94-7,83) y 7,9 veces mayor de muerte fetal anteparto (IC:1,09-217,4). Estas dos variables no resultaron estadísticamente significativas en el grupo MoM β-hCG ≤ p5.

Conclusión: Los niveles bajos de PAPP-A y β-hCG en el suero de las gestantes se asocian a un riesgo elevado de desarrollar complicaciones obstétricas por lo que podrían utilizarse para la detección precoz de las mismas y prevención de malos resultados obstétricos.

Palabras clave: PAPP-A, β-hCG, resultados obstétricos adversos, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: PAPP-A and β-hCG levels are used in medical practice in the first trimester screening program for the detection of chromosomal abnormalities. However, many studies have documented the association between low values of these markers in maternal serum during the first trimester and adverse maternal-fetal effects. The objective of this work is to value this relationship

Material and methods: Retrospective case-control study based in a cohort of patients with a single pregnancy who underwent the first-trimester screening program between 2017 and 2018 at the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. For the group of cases, patients with MoM levels PAPP-A and/or β-hCG equal to or below the 5th percentile were selected. The control group was obtained by making a randomized selection of all patients with MoM PAPP-A levels. and/or β-hCG above that percentile. The incidence of adverse obstetric events in each group is compared by statistical analysis.

Results: In the groups with low levels of MoM PAPP-A and MoM β-hCG, we can observe a higher risk of developing restricted intrauterine growth than in the control group (OR: 2,7 and 3,17, respectively). In the MoM PAPP-A ≤ p5 group we also obtained a 3,8 times higher risk of global hypertensive states of pregnancy (CI: 1.94-7.83) and 7.9 times higher of antepartum fetal death (CI: 1,09- 217,4). These two variables were not statistically significant in the MoM β-hCG ≤ p5 group.

Conclusion: Low levels of PAPP-A and β-hCG in the serum of pregnant women are associated with a high risk of developing obstetric complications, so they could be used for the early detection of these and the prevention of poor obstetric results.

Key words: PAPP-A, β-hCG, adverse obstetric outcomes, pregnancy.

1. INTRODUCCIÓN

Los niveles en sangre materna de Pappalysin-1 proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y de la Gonadotropina Coriónica humana libre de suero materno (β-hCG) sumados a la medición de la translucencia nucal (TN) y la edad materna, se utilizan en el programa de cribado del primer trimestre (CCPT) del embarazo, que se realiza entre la semana 11 y 13+6. En dicho cribado se estima la probabilidad de que el feto presente anomalías cromosómicas, entre las que destacan por frecuencia la trisomía 21, la trisomía 18, la trisomía 13 y el Síndrome de Turner (XO)[1,2].

Además de la asociación de niveles bajos de PAPP-A y β-hCG durante el primer trimestre de gestación y anomalías cromosómicas, se ha comprobado la existencia de una relación inversamente proporcional entre los niveles de PAPP-A en suero materno y la severidad de las anomalías cromosómicas. Así, anomalías relativamente leves de cromosomas sexuales cursan con niveles de PAPP-A superiores a los del Síndrome de Down, el de Patau o el de Edwards[3].

Desde la introducción del CCPT, numerosos trabajos han documentado la asociación entre niveles bajos de PAPP-A en fetos sin aneuploidías y resultados obstétricos adversos[4-6].

De manera más controvertida, se ha documentado una asociación similar entre las complicaciones del embarazo y la disminución del nivel sérico de β-hCG[7-9].

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es una enzima fijadora de zinc que pertenece a la familia de las metaloproteinasas (metzincinas). El cromosoma 9q33.1 es el encargado de regular su expresión. En 1974, Lin et al. identificaron por primera vez esta enzima como una proteína circulante en el suero de mujeres embarazadas[10].

Se sintetiza principalmente en el trofoblasto de la placenta y la decidua, pero se puede encontrar en concentraciones mucho más bajas en numerosos tejidos y órganos, como

secretada por las células de la capa granulosa del ovario, el endometrio, los testículos, el riñón, el colon, osteoblastos o células musculares lisas[10].

En embarazos no complicados, la PAPP-A se detecta en sangre materna desde la implantación, y su concentración aumenta a medida que avanza la edad gestacional, siendo sus niveles máximos al final de la misma[10].

Los niveles de PAPP-A en sangre materna se relacionan con la masa de tejido trofoblástico, por lo que se encuentran aumentados en embarazos múltiples, mujeres fumadoras y gestantes con un índice de masa corporal (IMC) elevado al inicio del embarazo.

La PAPP-A se puede conformar de dos formas. En hombres y mujeres sin embarazo, aparece en forma de homodímero de PAPP-A, mientras que en el suero de las embarazadas forma un complejo heterotetramérico con la proforma de la proteína básica mayor del eosinófilo (proMBP). Estos complejos heterotetraméricos están compuestos por la unión del dímero PAPP-A a dos subunidades proMBP mediante dos puentes disulfuro, y se denominan PAPP-A/proMBP, con un peso molecular de 500 kDa. No obstante, el 17,4% de este son carbohidratos ya que, tanto la PAPP-A como las proMBP están glicosiladas. Además, a pesar de que toda la PAPP-A de las gestantes se encuentra unida a proMBP, la concentración de esta última es entre 4 y 10 veces más alta que la de PAPP-A. De esta forma, podría sobreestimarse el valor de PAPP-A en el CCPT, por lo que el método de medida debe ser específico para esta proteína y así no obtener valores de concentración superiores a la realidad[10].

En 1999 se demostró el papel de la PAPP-A interactuando con los factores de crecimiento insulínico (IGF). Esta proteína produce la proteólisis del IGFBP (insulin-like growth factor binding protein), liberándose así el factor de crecimiento insulínico (IGF). Específicamente, se ha demostrado que la PAPP-A actúa como proteasa de la IGFBP-2, IGFBP-4 e IGFBP-5. El IGF promueve la mitosis celular, la diferenciación y el control de la invasión trofoblástica de la decidua[11].

Siempre que los niveles de PAPP-A no sean suficientes, la IGF permanece en su forma inactiva, y no se produce un correcto desarrollo fetal y placentario, lo cual convierte a la PAPP-A en un buen marcador de la función placentaria[11,12].

Por ello, niveles bajos de PAPP-A en el suero de las gestantes se asocian con una disminución significativa del volumen placentario, lo que produce patologías asociadas a la alteración de la función placentaria. Al respecto, existe literatura que relaciona niveles bajos de PAPP-A con aborto, bajo peso al nacer, feto pequeño para edad gestacional (PEG), restricción del crecimiento intrauterino (CIR), parto prematuro (PP), hipertensión gestacional, preeclampsia (PE) y diabetes gestacional[4,13,14].

Por el contrario, niveles elevados de esta proteína durante el primer trimestre de la gestación se han relacionado con fetos grandes para la edad gestacional y macrosomías, pero la literatura sobre el tema es diversa y no concluyente[15].

Dugoff y cols, en el estudio FASTER, demuestra tras estudiar a más de 30.000 pacientes, la asociación de niveles de PAPPA por debajo del percentil 10 con PP, HTA gestacional, PE, aborto y PEG[4].

Spencer y cols, realizaron un estudio con más de 45.000 mujeres en el Reino Unido. Observaron que las mujeres con niveles de PAPP-A por debajo del percentil 5, tenían un riesgo 3 veces superior de desarrollar CIR, PP y PE antes de las 34 semanas, y un riesgo 2 veces superior de pérdida fetal, antes de las 24 semanas[14].

La relación de la PAPP-A con la PE es la que más interés ha despertado. De hecho, hoy en día se incluye dicha asociación en los protocolos de cribado.[16]

La evidencia actual afirma que la PAPP-A de forma aislada tiene poca capacidad predictiva, con una tasa detección inferior al 50%. Se ha demostrado que si se combina con otros marcadores biofísicos (como TA y Doppler de las arterias uterinas) y bioquímicos (como el placental growth factor: PlGF) procediéndose a realizar un cribado multiparamétrico, se obtienen tasa de detección de PE en primer trimestre que superan el 90%[17].

Gonadotropina Coriónica humana libre de suero materno (β-hCG)

La β-hCG es una proteína formada por dos cadenas de aminoácidos (alfa y beta) unidas mediante un puente disulfuro. La subunidad alfa es común a otras hormonas como la LH, la FSH y la TSH, mientras que la subunidad beta es la que le confiere especificidad[18].

La β-hCG tiene múltiples funciones durante la gestación, entre las que se encuentran el mantenimiento del cuerpo lúteo al principio del embarazo y la promoción de la angiogénesis uterina, que modula la respuesta inmune materna a través de un factor inhibidor de la migración de macrófagos y juega un papel importante en la prevención del rechazo del tejido feto-placentario, permitiendo la invasión de células trofoblásticas y con ello la implantación[19].

Esta hormona glucopeptídica es producida por el sincitiotrofoblasto. Por ello, su elevación en sangre materna se debe a la proliferación e invasión placentaria, mientras que su disminución se produce por la reducción de tejido trofoblástico[19].

La β-hCG se detecta en sangre materna a partir del noveno-décimo día después de la ovulación, aumenta su concentración rápidamente, obteniendo niveles máximos al final del primer trimestre, comenzando a decrecer a partir de las semanas 10-13[19].

Varios estudios han relacionado los niveles bajos de β-hCG durante el primer trimestre, en ausencia de alteraciones cromosómicas fetales, con PEG, CIR, abortos, éxitus fetal intrauterino y enfermedad hipertensiva gestacional[7-9].

Dugoff y col. describen que niveles muy bajos de β-hCG se asocian con un mayor riesgo de pérdida espontánea por debajo de la semana 24 de gestación[7].

En el estudio de Brennan y col. se muestra que la medición de β-hCG puede ser útil para el cribado de las mujeres en el primer y segundo trimestre del embarazo para los estados hipertensivos del embarazo[20].

Gonen y col. evaluaron los valores de β-hCG en suero materno y el riesgo de resultados obstétricos adversos, observando que las pacientes con valores elevados de esta proteína presentaron un riesgo significativamente más alto para PE y CIR que las embarazadas con niveles normales[21].

Otro estudio que incluyó más de 5.000 gestantes, describió que los valores de β-hCG en el suero de las gestantes disminuían en aquellos embarazos, que desarrollaron complicaciones como abortos, CIR, HTA gestacional o diabetes gestacional[4].

En un estudio de casos y controles que tuvo lugar durante 2015-2016 se concluye que los niveles séricos de β-hCG libre no fueron diferentes en pacientes con y sin complicaciones del embarazo ($p > 0.05$)[9].

Se han desarrollado numerosas calculadoras de riesgo obstétrico que incluyen estos marcadores séricos y que permiten identificar a las gestantes desde el primer trimestre con el fin de proporcionarles un seguimiento obstétrico adecuado.

Sin embargo, por el momento no se está utilizando en forma de cribado poblacional, siendo imprescindible disponer de más estudios que permitan valorar su aplicación en el ámbito clínico[22,23].

2. JUSTIFICACIÓN

El objetivo del presente estudio es investigar la asociación entre los niveles séricos de PAPP-A y de β-hCG en primer trimestre del embarazo y el desarrollo de eventos obstétricos adversos en la población del área geográfica de referencia del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC).

El beneficio esperado de este trabajo será la detección temprana de posibles resultados adversos del embarazo a través de la identificación precoz de los riesgos en la primera visita integrada de la 11-13+6 semanas de la gestación.

Un enfoque individualizado de cada gestante permitiría realizar una vigilancia en las consultas especializada según el riesgo establecido en la primera visita.

3. HIPÓTESIS

Existe una asociación entre la disminución de los niveles séricos maternos de PAPP-A y β-hCG libre en el primer trimestre del embarazo y algunas complicaciones obstétricas.

4. OBJETIVOS

Objetivo Primario: Comparar los resultados obstétricos adversos entre los casos de gestantes con niveles séricos bajos de PAPP-A y β-hCG durante el primer trimestre del embarazo y una muestra de pacientes control con niveles normales de dichas hormonas en la población del HUNSC.

Objetivo Secundario: Determinar si los niveles de PAPP-A y β-hCG bajos expresados en MoM obtenidos en el cribado de aneuploidías del primer trimestre se pueden utilizar para la predicción del CIR, PEG, PP, diabetes gestacional, HTA gestacional, PE precoz, PE tardía, DPPNI, aborto <22 semanas, éxitus fetal anteparto o colestasis intrahepática independientemente de otros parámetros clínicos maternos o ecográficos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio epidemiológico, observacional, de casos y controles de tipo retrospectivo que acogió una cohorte de pacientes con embarazo único que se realizó el cribado de aneuploidías en el primer trimestre del embarazo, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018, en el HUNSC y Centros asociados al mismo como el Centro de Atención Especializada J.A. Rumeu Hardisson y el Hospital del Sur de Tenerife.

5.2 SUJETOS DEL ESTUDIO

La población de estudio fue seleccionada entre todas las gestantes que se realizaron el cribado combinado de aneuploidías del primer trimestre en el HUNSC y centros asociados al mismo (Centro de Atención Especializada J.A. Rumeu Hardisson y Hospital del Sur de Tenerife), desde el 1 enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2018. Por una parte, se seleccionaron todas las pacientes que mostraron niveles de múltiplo de la mediana (MoM) PAPP-A y/o β-hCG iguales o inferiores al percentil 5, y se clasificaron como casos. Los controles se obtuvieron realizando una selección aleatorizada informática de entre todas las pacientes con niveles de MoM PAPP-A y/o β-hCG por encima de dicho percentil.

Las pacientes fueron estudiadas hasta el final del embarazo y hasta 48 horas posparto con el fin de detectar posibles complicaciones del embarazo y puerperio incluyendo EHE (HTA gestacional o PE), aborto, muerte fetal anteparto, CIR, PEG, diabetes gestacional, PP o colestasis intrahepática.

- **Criterios de inclusión**: Gestantes con embarazo único que se realizaron el cribado combinado de aneuploidías del primer trimestre entre las semanas 11 y 13+6, en el HUNSC o centros asociados, desde el 1 enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2018.

- **Criterios de exclusión:**
    - Gestación múltiple
    - Fetos con anomalías cromosómicas

- Fetos con malformación grave
- Pérdida de seguimiento tras la realización del cribado

5.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Variable principal: **Hallazgo de evento obstétrico adverso**

- Aborto (< 22 semanas)
- Muerte fetal anteparto (> 22 semanas)
- PP < 37 semanas
- CIR
- PEG
- HTA gestacional
- PE
- Diabetes gestacional
- DPPNI
- Colestasis intrahepática

Variables secundarias:

- **Variables sociodemográficas maternas:**
    - Edad materna en el momento del cribaje
    - Fórmula obstétrica: gestaciones, partos, cesáreas y abortos previos
    - IMC en el momento del cribado
    - Raza materna: Caucásica, negra, asiática, afroamericana
    - Hábito tabáquico seis meses previos a la concepción
    - Antecedente de PP< de 37 semanas
    - Antecedente de CIR
    - Antecedentes de PE precoz <34 semanas
    - Antecedente de muerte fetal anteparto
    - Antecedentes de Diabetes pregestacional
    - Antecedentes de HTA crónica
    - Antecedente de enfermedad renal
    - Antecedente de trombofilia
    - Antecedente de cardiopatía

- **Variables de la gestación:**
    - Modo de obtención de la gestación: técnicas de reproducción asistida vs gestación espontánea
    - Edad gestacional en el momento del cribaje
    - Valor de la TN en mm
    - MoM PAPP-A
    - MoM β-HCG
    - Edad gestacional al parto
    - Tipo de parto

- **Variables del Recién nacido:**
    - Sexo
    - Peso del RN
    - Test de APGAR 1 minuto
    - Test de Apgar 5 minutos
    - pH de arteria de cordón umbilical

5.4 RECOGIDA DE DATOS

La búsqueda de información se realizó a través de los ordenadores del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUNSC extrayendo información del programa Drago Atención primaria y Drago Atención Especializada.

Los resultados de los marcadores séricos asociados al CCPT como la PAPP-A, MoM PAPP-A, β-hCG libre, MoM β-hCG y los riesgos bioquímicos se obtuvieron de los informes emitidos desde el laboratorio de nuestro centro y a través del Software de cribado prenatal (SsdwLab). Con dicho programa, los cálculos de riesgos estadísticos se realizan mediante el método denominado de verosimilitud (likelihood), el cual compara el resultado absoluto del suero de la paciente con la mediana de su edad gestacional para dar un resultado en MoM para los test bioquímicos y translucencia nucal (TN).

Para la realización de este estudio se utilizó el percentil 5 de nuestra base de datos para ambos marcadores serológicos en MoM: para la PAPP-A (MoM ≤0,41) y MoM para la β-hCG libre (MoM ≤ 0,43). Se consideraron como casos las pacientes con niveles

serológicos iguales o inferiores al percentil 5 y los controles aquellas que presentaron niveles por encima de dicho percentil.

Para analizar si los eventos adversos gestacionales se dieron con mayor frecuencia cuanto menor era el valor de la PAPP-A, se dividió a todas las gestantes que tuvieron la PAPP-A baja en dos grupos en función del valor de esta, por un lado, las que tenían valores entre 0.2 y 0.41 MoM, y por otro las que la tenían por debajo de 0.2 MoM. En relación a la β-HCG, con el mismo fin, se dividió la muestra en dos grupos: las que tenían valores entre 0.2 y 0.43 MoM, y las que la tenían valores inferiores a 0.2 MoM.

Los eventos obstétricos adversos evaluados (aborto, muerte fetal, prematuridad, CIR, hipertensión gestacional, PE precoz, PE tardía, diabetes gestacional y DPPNI) fueron definidos de la siguiente manera en nuestro estudio.

- **Aborto**: pérdida gestacional menor de 22 semanas de gestación. No se realizó distinción entre aborto precoz (menor de 12 semanas) y aborto tardío (después de las 12 semanas de gestación).
- **Muerte fetal anteparto**: fallecimiento antes de su completa expulsión o extracción del cuerpo de la madre, de un producto de la concepción a partir de las 22 semanas de gestación o aquellos nacidos muertos que pesen más de 500gr.
- **PP:** parto que tiene lugar antes de la semana 37 de gestación.
- **CIR:** fetos que presentan un crecimiento por inferior al p10 para la edad gestacional, además de anormalidades de la circulación feto-placentaria (evidenciadas por el Doppler) o bien un peso por debajo del p3 para la edad gestacional.
- **PEG**: fetos con peso entre el p3 y el p10, sin anormalidades de la circulación fetoplacentaria, pruebas de bienestar satisfactorias y persistencia del crecimiento dentro de los mismos percentiles durante la gestación.
- **Hipertensión Gestacional:** hipertensión (TA > 140/90 mmHg, TA diastólica > 90 mmHg, o ambas) que se observa tras las 20 semanas de embarazo y remite después de las 12 semanas posparto. Debe diferenciarse de la HTA crónica, que existe antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación, y persiste más de 12 semanas tras el parto.

- **PE**: aparición de hipertensión arterial y proteinuria reciente inexplicable (> 300 mg/24h, o índice proteína/creatinina>0,3) tras las 20 semanas de embarazo. Consideramos la PE precoz cuando debuta antes de la semana 34 de gestación y la PE tardía cuando debutó tras la semana 34 de gestación.
- **Diabetes gestacional**: enfermedad metabólica en la que hay niveles elevados de glucosa plasmática debido a una alteración absoluta o relativa de la liberación de insulina y/o una alteración de la acción de esta hormona en los tejidos insulinodependientes, diagnosticada por primera vez durante la gestación
- **DPPNI:** es la separación parcial o total de una placenta no previa de la decidua uterina, antes de la expulsión fetal.

Los datos extraídos de las historias clínicas fueron almacenados en una base de datos de Open Office ®. En esta base de datos, las pacientes fueron codificadas desde el número de historia clínica hasta otro número anonimizado con el fin de garantizar la confidencialidad. Una vez completada la inclusión de todas las pacientes y registrados sus datos se procedió al análisis estadístico de los mismos.

5.5 RECOGIDA Y MANEJO DE MUESTRAS

Los valores de la PAPP-A, MoM PAPP-A, β-hCG libre, MoM β-hCG necesarios para la realización de este estudio se obtuvieron a través del espécimen de sangre que se recogió por punción venosa, entre las semanas 11 y 13+6 del embarazo, dentro del programa de CCPT del embarazo. Este se basa en realizar una ecografía del primer trimestre con medición de la TN y después, extraer una muestra sanguínea para la medición de marcadores serológicos. No hizo falta ninguna preparación especial de la embarazada ni se generó ningún gasto adicional.

Las determinaciones de la PAPP-A y β-hCG libre se obtienen del análisis de suero materno con un inmunoensayo de electro quimioluminiscencia (cobas e801, Roche). El método de la PAPP-A ha sido estandarizado frente a un test comercial de PAPP-A que, a su vez, ha sido estandarizado frente a la preparación estándar IRP 78/610 de la OMS.

El método de la β-hCG libre ha sido estandarizado frente a la preparación internacional de referencia para la subunidad β de la gonadotropina coriónica del Instituto Nacional de Estándares Biológicos y Control de los EE.UU. (NIBSC), código 75/551. En ambos

casos, la curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente, efectuando la calibración una vez por lote y a intervalos de 12 semanas según recomendaciones del fabricante. Existe un control de calidad interno con 2 niveles de concentración (bajo y alto) que se efectúa antes de analizar las muestras. Existe también un control de calidad externo que se determina una vez al mes y está compuesto por 3 especímenes.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico R (Programa: R Core Team (2019)[24].

Se tomó como nivel de significación estadística $p<0,05$.

Se utilizó Chi-cuadrado o Fisher para valorar la asociación de variables nominales, según si se cumplen las condiciones para Chi-cuadrado y el T-test o Wilcoxon, para comparar variables cuantitativas, en función de si hay o no alejamiento acusado de la normalidad.

El cálculo de odds ratio exacto se realizó por medio de la función oddsratio.midp del paquete epitools[25].

El cálculo de intervalos confidenciales de la proporción por medio de la función binCI del paquete binGroup mediante el método exacto Clopper-Pearson, empleado para sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo[26].

Se realizaron modelos de regresión logística para predecir variables dicotómicas respetando la norma "ten in one" para evitar sobreajuste y no se usó sistema de selección de variables automatizado.

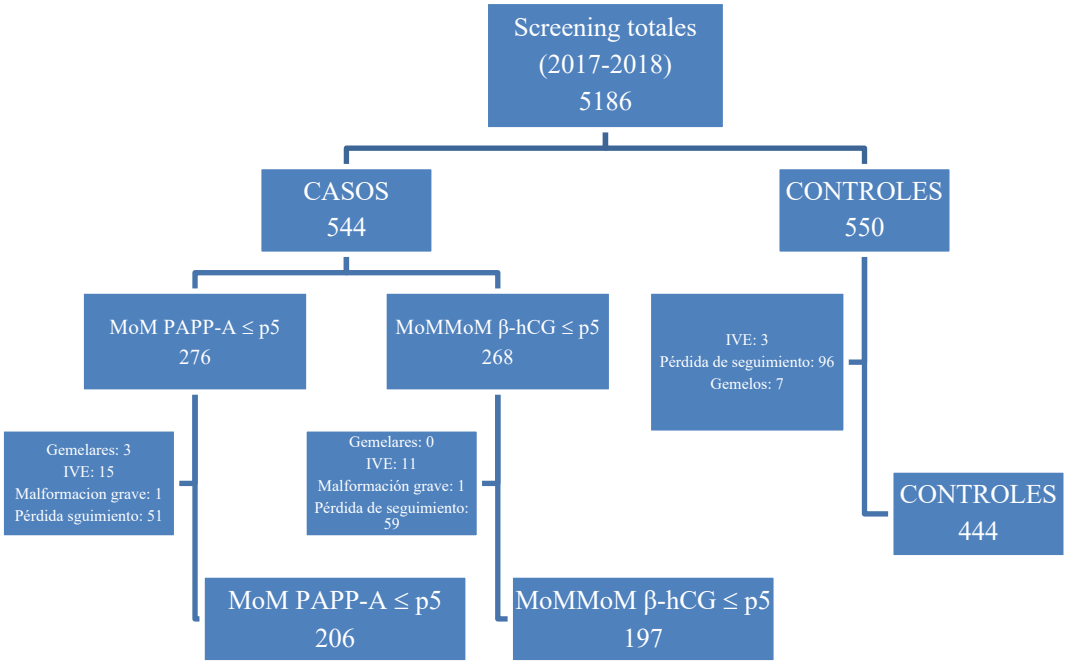
5.7 ASPECTOS ÉTICOS

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias emitió un dictamen FAVORABLE para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, con fecha 26 de septiembre de 2019 (ANEXO I).

6. RESULTADOS

En el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018, un total de 5186 pacientes se realizaron el CCPT del embarazo en el HUNSC. En el total de la muestra de todos los cribados los valores del MoM PAPP-A estuvieron en un rango de 0,02 a 10,45 y los valores de MoM βhCG se encontraron en un rango de 0,05 a 15,53.

De ellas, un total de 276 mujeres tenían niveles de MoM PAPP-A ≤ p5 (MoM ≤ 0,41) (Rango 0,02-0,41) y 268 niveles de MoM β-hCG ≤ p5 (MoM ≤ 0,43) (Rango 0,05-0,43). De la misma base, se seleccionó de manera aleatoria una muestra de 550 controles con niveles serológicos de MoM PAPP-A y de MoM β-hCG por encima del p5. Se excluyeron en los tres grupos de estudio todas aquellas gestantes con embarazo múltiple, aquellas que sufrieron una interrupción voluntaria del embarazo (IVE), los fetos malformados y todas aquellas pacientes con pérdida de seguimiento tras la realización del cribado. Finalmente se analizan un total de 206 pacientes del grupo PAPP-A y 197 pacientes del grupo β-hCG y se comparan con un grupo control de 444 pacientes (443 en el caso del estudio comparativo con la β-hCG, debido a que una paciente fue seleccionada para ambos grupos en dos embarazos distintos). (Figura 1).



6.1 Estudio de MoM PAPP-A ≤ p5 y controles

6.1.1 Comparación de características sociodemográficas

En la tabla que se adjunta (tabla 1) se describen las características demográficas de la población de estudio. Como se puede observar, no existen diferencias significativas en ambos grupos, salvo en el IMC, que es más elevado en el grupo de PAPP-A ≤ p5 (medianas de 28,74 vs 26,73; p<0,001). Se observó una tendencia a mayor proporción de pacientes con antecedentes de diabetes en el grupo de PAPP-A ≤ p5 frente a los controles, aunque no alcanzó significación estadística (p=0,1). No obstante, en el grupo control hubo una mayor proporción de antecedentes de parto pretérmino (2,9% vs 0%; p=0,012).

Tabla 1: Características sociodemográficas. Comparación grupo MoM PAPP-A ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=444)	MoM PAPP-A ≤ p5 (n=206)	p
Edad materna	31.2±5.82	30.61±6.22	0.254
IMC (n1=439 y n2=206)	26.73±5.83	28.74±6.45	<0.001
Hábito tabáquico	84(18.9)	38(18.4)	0,972
Raza			0.725
Caucásica	416(93.7)	193(93.7)	1
Negra	14(3.2)	5(2.4)	0.794
Asiática	6(1.4)	5(2.4)	0.338
Otras	8(1.8)	3(1.5)	1
Gestación espontánea	425(95.7)	197(95.6)	1
FIV	19(4.3)	9(4.4)	1
Antecedente Diabetes	1(0.2)	3(1.5)	0,1
Antecedente HTA	7(1.6)	4(1.9)	0,749
Antecedente PE	8(1.8)	3(1.5)	1
Antecedente CIR	11(2.5)	5(2.4)	1
Antecedente trombofilia	4(0.9)	2(1)	1
Antecedente PP	13(2.9)	0(0)	0,012

Los resultados se presentan como n(%)

6.1.2 Comparación de resultados obstétricos desfavorables

En nuestro estudio objetivamos como las gestantes con MoM PAPP-A ≤ p5 tuvieron un riesgo 2,95 veces superior de desarrollar alguna de las complicaciones obstétricas revisadas en comparación con aquellas gestantes con MoM PAPP-A normal. (tabla 2)

Cuando se analizó el resultado adverso CIR, encontramos diferencias significativas, encontrando una mayor proporción en el grupo de la MoM PAPP-A ≤ p5 que en el grupo control (9,2% vs 3,6%; p=0,006) con riesgo 2,7 veces superior al grupo control (IC: 1,35-5,47).

Por otro lado, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis del resultado adverso EHE de forma global, con una mayor proporción de EHE en el grupo MoM PAPP-A ≤ p5 frente a los controles (11,2% vs 3,6%; p>0,001) con riesgo 3,8 veces superior al grupo control (IC: 1,94-7,83). Cuando analizamos los subtipos de EHE (HTA gestacional, PE precoz y PE tardía) también encontramos diferencias significativas entre los subtipos que tuvieron muestra suficiente: HTA gestacional (p=0,001) y PE tardía (p=0,031).

Se obtuvo una mayor tasa de éxitus fetales en el grupo de la MoM PAPP-A ≤ p5 que en el grupo de los controles (1,9% vs 0,2%; p=0,037), alcanzando significación estadística. Cuando analizamos el grupo de abortos se observó una tendencia a mayor probabilidad en el grupo PAPP-A (2,9% vs 1,1%), que probablemente no alcanza significación estadística por la escasa muestra (N=11).

En el análisis de otras complicaciones obstétricas como PEG, diabetes gestacional, colestasis y PP, se observó que estas se presentaron en mayor proporción en el grupo MoM PAPP-A ≤ p5, pero ninguna de ellas alcanzó significación estadística. (Tabla 2)

Tabla 2: Resultados obstétricos desfavorables. Comparación grupo MoM PAPP-A ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=444)	MoM PAPP-A ≤ p5 (n=206)	p
DPPNI	1(0.2)	1(0.5)	0.534
CIR	16(3.6)	19(9.2)	0.006
PEG	10(2.3)	9(4.4)	0.217
Aborto <22			0.183
Tardío	5(1.1)	6(2.9)	0.112
Precoz	1(0.2)	0(0)	1
Éxitus	1(0.2)	4(1.9)	0.037
EHE (global)	14(3.2)	23(11.2)	<0.001
HTA gestacional	1(0.2)	13(6.3)	<0.001
PE tardía	5(1.1)	8(3.9)	0.031
PE precoz	4(0.9)	2(1)	1
HTA crónica	2(0.5)	0(0)	1
HTA crónica con PE	2(0.5)	0(0)	1
Diabetes gestacional	27(6.1)	20(9.7)	0.134
Colestasis	1(0.2)	2(1)	0.237
PP	25(5.6)	17(8.2)	0.2305
Complicación global	84(18.9)	84(40.8)	0.00001

Los resultados se presentan como n(%)

Tabla 3: Análisis estadístico de MoM PAPP-A y Resultados adversos. Valores predictivos y Odds Ratio

	Odds ratio (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
DPPNI	2,16 (0,06-84,38)	0,48 (0,12-2,7)	99,7 (98,7-99,9)
CIR	2,7 (1,35-5,47)	9,22 (5,6-14)	96,4 (94,2-97,9)
PEG	1,97 (0,76-5,04)	4,3 (2,01-8,13)	97,7 (95,8-98,1)
Éxitus	7,9 (1,09-217,4)	1,9 (0,5-4,8)	99,7 (98,7-99,9)
Diabetes gestacional	1,66 (0,89-3,03)	9,7 (6,03-14,6)	93,9 (91,2-95,9)
Colestasis	4,07 (0,32-128,3)	0,97 (0,11-3,4)	99,7 (98,7-99.9)
Aborto	2,18 (0,76-7,25)	2,9 (1,07-6,2)	98,6 (97,08-99,5)
EHE	3,8 (1,94-7,83)	11,1 (7,2-16,2)	96,8 (94,7-98,2)
PP	1,5 (0,79-2,86)	8,25	94,4
Complicación global	2,95 (2,05-4,25)	4,1	81,1

VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. IC: Intervalo de confianza.

6.1.3 Comparación de los efectos adversos neonatales

En las tablas 4 y 5 se comparan los resultados de los efectos adversos del RN. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al test de Apgar al minuto. No obstante, en el de los cinco minutos se obtuvo una media ligeramente inferior en el grupo MoM PAPP-A ≤ p5 frente al grupo control (9,12% vs 9,38%; p=0,043), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al pH de la arteria umbilical, también mostró diferencias significativas entre el grupo MoM PAPP-A ≤ p5 frente a los controles (7,27 vs 7,29; p<0,001).

Tabla 4: Efectos adversos neonatales. Test de Apgar. Comparación grupo MoM PAPP-A ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=443)	MoM PAPP-A ≤ p5 (n=197)	p
APGAR-1 (n1=443 y n2=205)	8.5±1.55	8.26±2.01	-
APGAR-1 (n1=443 y n2=205)	9(9-9)	9(9-9)	0.477
APGAR-5 (n1=442 y n2=205)	9.38±1.63	9.12±2.04	-
APGAR-5 (n1=442 y n2=205)	10(9-10)	10(9-10)	0.043

Tabla 5: Efectos adversos neonatales. pH. Comparación grupo MoM PAPP-A ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=444)	MoM PAPP-A ≤ p5 (n=197)	p
pH (n1=410 y n2=185)	7.29±0.08	7.26±0.09	-
pH (n1=410 y n2=185)	7.29(7.23-7.34)	7.27(7.21-7.31)	<0.001

6.1.4 Subanálisis de efectos adversos obstétricos según factores de confusión

Además del marcador MoM PAPP-A ≤ p5, se estudió la posible relación entre algunas características demográficas (IMC, hábito tabáquico y edad materna) y los resultados adversos encontrados, para lo cual se realizó un modelo de regresión logística. Al comparar la proporción de CIR ajustada por IMC, hábito tabáquico y edad, se observó una asociación entre MoM PAPP-A ≤ p5 y CIR que persistía a pesar de ajustarse por estas variables ($p<0,001$). Con respecto a los PEG, también se mantuvo la relación tras el ajuste por las mismas variables ($p=0,0536$, próxima a significación). Se observó una asociación entre PAPP-A y EHE que persiste a pesar de ajustarse por esas variables $p=0,0005$ (próxima a significación).

6.1.5 Resultados para PAPP-A ≤ p2

El estudio de los resultados para PAPP-A ≤ p2 no se pudo realizar debido a que la muestra era insuficiente (11 pacientes de las 206: 5,3%).

6.2 Estudio de MoM β-hCG ≤ p5 y controles

6.2.1 Comparación de las características sociodemográficas de la muestra

Tal y como se observa en la tabla 6, al comparar las características sociodemográficas y los antecedentes maternos entre ambos grupos, solo destacó una mayor proporción de fumadoras en el grupo MoM β-hCG ≤ p5 frente a los controles (29,6% vs 19,6%; p=0,004).

Tabla 6: Características sociodemográficas. Comparación grupo MoM β-hCG ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=443)	MoM β-hCG ≤ p5 (n=197)	p
Edad materna	31.19±5.83	31.38±5.48	0.704
IMC (N1=438 y N2=188)	26.7±5.81	26.5±6.15	0.707
Hábito tabáquico	84(19)	58(29.6)	0.004
Raza			0.81
Caucásica	415(93.7)	184(94.4)	0.88
Negra	14(3.2)	4(2.1)	0.603
Otras	8(1.8)	5(2.6)	0.55
Asiática	6(1.4)	2(1)	1
Gestación espontánea	424(95.7)	192(97.5)	0,395
FIV	19(4.3)	5(2.5)	0,395
Antecedente Diabetes	1(0.2)	4(2.1)	0.035
Antecedente HTA	7(1.6)	6(3.1)	0.233
Antecedente PE	8(1.8)	2(1)	0.731
Antecedente CIR	11(2.5)	7(3.6)	0.619
Antecedente Trombofilia	4(0.9)	3(1.5)	0.445
Antecedente PP	13(2.9)	3(1.5)	0.413

Los resultados se presentan como n(%)

6.2.2 Comparación de Resultados Obstétricos desfavorables

La comparación de los resultados obstétricos adversos se muestra en la tabla 7.

Se obtuvo una mayor proporción de CIR en el grupo MoM β-hCG ≤ p5 (10,7% vs 3,6%; p<0,001) con riesgo 3,17 veces superior al grupo control (IC: 1,6-6,34).

Por otra parte, se observó una tendencia a mayor proporción de EHE de forma global en este mismo grupo (6,1% vs 3,2%; p=0,129), pero sin obtenerse significación estadística, aunque sí se obtuvo en el grupo de HTA gestacional (4,1% vs 0,2%; p<0,001).

Además, se observó una tendencia próxima a la significación al aumento de los PEG entre el grupo MoM β-hCG ≤ p5 (5,6% vs 2,3%; p=0,0536) que se podría confirmar con una

muestra mayor. Lo mismo pasa con la diabetes gestacional, en la que se observa una tendencia al aumento en el grupo β-hCG ≤ p5 sin llegar a obtener significación estadística (p=0,674).

Tabla 7: Resultados obstétricos desfavorables. Comparación grupo MoM β-hCG ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=443)	MoM β-hCG ≤ p5 (n=197)	p
DPPNI	1(0.2)	0(0)	1
CIR	16(3.6)	21(10.7)	<0.001
PEG	10(2.3)	11(5.6)	0.053
Aborto <22			0.066
Tardío	5(1.1)	0(0)	0.331
Precoz	1(0.2)	3(1.5)	0.089
Éxitus>22	1(0.2)	1(0.5)	0.521
EHE (global)	14(3.2)	12 (6.1)	0.129
HTA gestacional	1(0.2)	8(4.1)	<0.001
PE tardía	5(1.1)	3(1.5)	0.707
PE precoz	4(0.9)	1(0.5)	1
HTA crónica	2(0.5)	0(0)	1
HTA crónica con PE	2(0.5)	0(0)	1
Diabetes gestacional	26(5.9)	14(7.1)	0.674
Colestasis	1(0.2)	1(0.5)	0.52
PP	25(5.6)	14(7.1)	0.4776
Complicación global	84(18.9)	50(25.4)	0.065

Los resultados se presentan como n(%)

Tabla 8: Análisis estadístico de MoM β-hCG ≤ p5 y resultados adversos. Valores predictivos y Odds Ratio

	Odds ratio (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
CIR	3,17 (1,6-6,34)	10,6 (6,7-15,8)	96,3 (94,2-97,9)
PEG	2,54 (1,04-6,28)	5,58 (2,82-9,77)	97,7 (95,8-98,9)
Éxitus	2,25 (0,05-88,05)	0,5 (0,01-2,7)	99,7 (98,7-99,9)
Diabetes gestacional	1,23 (0,61-2,39)	7,1 (3,9-11,6)	94,1 (91,5-96,1)
Colestasis	2,26 (0,05-88,5)	0,51 (0,01-2,8)	99,7 (98,7-99.9)
Aborto	1,15 (0,22-4,57)	1,5 (0,31-4,38)	98,6 (97,08-99,5)
EHE	1,98 (0,88-4,42)	6,09 (3,18-10,4)	96,8 (94,7-98,2)
PP	1,28 (0,65-2,51)	7,1	94,35
Complicación global	1,45 (0,97-2,17)	25,38	81,04

VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. IC: Intervalo de confianza.

6.2.3 Efectos adversos neonatales

En las tablas 9 y 10 se comparan los resultados de los efectos adversos del RN. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al test de Apgar al

minuto. En cuanto al pH de la arteria umbilical, tampoco mostró diferencias significativas (p=0,322).

Tabla 9: Efectos adversos neonatales. Test de Apgar. Comparación grupo MoM β-hCG ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=443)	MoM β-hCG ≤ p5 (n=197)	p
APGAR-1 (n1=442 y n2=197)	8.5±1.56	8.47±1.71	-
APGAR-1 (n1=442 y n2=197)	9(9-9)	9(9-9)	0.581
APGAR-5 (n1=441 y n2=197)	9.38±1.63	9.32±1.62	-
APGAR-5 (n1=441 y n2=197)	10(9-10)	10(9-10)	0.312

Tabla 10: Efectos adversos neonatales. pH. Comparación grupo MoM β-hCG ≤ p5 con grupo control

Variables	Controles (n=443)	MoM β-hCG ≤ p5 (n=197)	p
pH (N1=409 y N2=186)	7.29±0.08	7.28±0.09	-
pH (N1=409 y N2=186)	7.29(7.24-7.34)	7.29(7.23-7.33)	0.322

6.2.4 Subanálisis de efectos adversos obstétricos según factores de confusión

En este grupo también se realizó un modelo de regresión logística para comparar la proporción de algunos resultados adversos, ajustados por IMC, hábito tabáquico y edad materna. Se observó una asociación entre MoM β-hCG ≤ p5 y PEG que persiste a pesar del ajuste por estas variables, aunque se aleja de significación estadística (p=0,076). En cuanto al CIR, también se mantuvo su asociación con la β-hCG tras el ajuste de variables (p=0,0022). Al estudiar la asociación entre MoM β-hCG ≤ p5 y EHE se demostró que esta persiste a pesar de ajustarse por las variables nombradas (p=0,048). Sin embargo, también se obtuvo una relación con las variables IMC (p=0,004) y edad (p=0,009), por lo que se puede afirmar que estas variables aumentan la posibilidad de desarrollar un EHE en presencia de MoM β-hCG ≤ p5.

6.2.5 Resultados para β-hCG ≤ p2

El estudio de los resultados para β-hCG ≤ p2 no se pudo realizar debido a que la muestra era insuficiente (4 pacientes de las 197: 2%).

7. DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que, a parte de la conocida detección de cromosomopatías, la disminución de los niveles séricos maternos de PAPP-A y β-hCG libre en el primer trimestre del embarazo se asocian a efectos maternofetales adversos.

Revisando la literatura científica sobre la asociación entre niveles bajos de estas proteínas y complicaciones obstétricas, comprobamos que la mayoría de estudios solo analizaron los valores de PAPP-A y, en los casos en los que también se contemplaron los niveles de β-hCG, hubo menor asociación con este último grupo.

Sin embargo, en nuestro estudio, tanto el grupo de la MoM PAPP-A ≤ p5, como el de la β-hCG ≤ p5 presentaron mayor riesgo de complicaciones obstétricas globales, casi tres veces superior en comparación con aquellas gestaciones cuya determinación resultó normal (OR 2,95 para PAPP-A y 2,15 para β-hCG).

En ambos grupos se obtuvo un riesgo mayor de desarrollar CIR que en el grupo control (OR: 2,7 y 3,17 respectivamente).

Un estudio realizado en Tenerife, con una muestra del Hospital Universitario de Canarias (HUC), observó un riesgo de CIR 2,93 veces superior en las pacientes con MoM PAPP-A ≤ p5, que en aquellas con niveles normales (IC: 1,86-4,62).[19]

Otros estudios con asociación estadísticamente significativa para esta complicación fueron el de Alice et al.[27] (RR 3,74; IC: 2,3-6,09) Gupta et al.[28] (21,54% en el grupo de PAPP-A ≤ 0.4 frente a un 5% en el grupo control) y el de Ghasemi-Tehrani et al.[9] Estos últimos realizaron un estudio de casos y controles en un total de 1070 embarazadas en Irán y observaron un riesgo mayor de desarrollar CIR en el grupo de niveles bajos de MoM PAPP-A (17,4% vs 1,2%; p<0,001) pero no encontraron diferencias con el grupo de β-hCG ≤ p5.

Como comentábamos al principio, muchos centros tienen implementados protocolos de cribado de PE validados, que incluyen la PAPP-A en el algoritmo multiparamétrico, ya

que la asociación entre estos niveles y EHE es una de las asociaciones con más evidencia científica.[17]

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con ello, pues en el grupo MoM PAPP-A ≤ p5 destacó un mayor riesgo de EHE global (OR: 3,8; IC:1,94-7,83). En el grupo MoM β-hCG ≤ p5, a pesar de encontrarse una mayor proporción de esta complicación, no se obtuvo significación estadística. Sin embargo, en ambos grupos se observó una mayor proporción de HTA gestacional y, en el caso del grupo de PAPP-A baja, también de PE tardía. Sobre la falta de asociación de PE precoz cabe señalar que, al ser una complicación infrecuente, difícilmente se vería representada en una muestra tan pequeña.

Uno de los trabajos más influyentes en este tema es el estudio FASTER de Dugoff et al.[7], que estudiaron los posibles resultados obstétricos adversos en una muestra de 30000 pacientes haciendo distinción entre niveles PAPP-A ≤ p10, ≤ p5y ≤ p1. Observaron un riesgo mayor tanto de HTA gestacional como de PE, siendo este en ambos casos mayor cuánto más bajos eran los niveles, lo cual demuestra la importancia de uno de los objetivos de este estudio (comparar con percentiles más bajos de ambas proteínas; ≤ 0,2 MoM), que no se pudo cumplir, pero podría plantearse en un futuro con una muestra suficiente.

Por otro lado, aunque muy pocos estudios demuestran la asociación entre MoM PAPP-A ≤ p5 y muerte fetal anteparto, en nuestra muestra esta sí resultó estadísticamente significativa, teniendo un riesgo 7,9 veces superior al grupo control (IC:1,09-217,4), pero no se obtuvo significación en las gestaciones con MoM β-hCG ≤ p5. No obstante, en el estudio FASTER encontraron relación con abortos (por debajo de la semana 24) con un riesgo 2,5 veces superior en el caso de PAPP-A≤ p5 y 5,22 en la PAPP-A≤ p1.[7]

Con respecto al resto de complicaciones obstétricas, los resultados son muy diversos. En el caso de nuestro estudio no se encontró relación con diabetes, colestasis, PEG, PP ni DPPNI. La falta de asociación con esta última puede deberse a que el tamaño de la muestra no es suficiente para una complicación tan infrecuente. Por su parte, el estudio de Goetzinger et al.[29] documentó un incremento de más del doble en el riesgo de PP y PEG en embarazos con MoM PAPP-A baja. Nuestro estudio obtuvo una mayor tendencia

en ambas complicaciones, tanto en PAPP-A ≤ p5 como en β-hCG ≤ p5, pero no se llegó a obtener significación estadística, la cual podría evidenciarse con una muestra mayor.

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio sugieren, por tanto, un mayor riesgo de eventos relacionados con disfunción placentaria. Esta asociación puede explicarse por el papel que tiene la PAPP-A en la invasión trofoblástica, de manera que niveles bajos de la misma se asocia a una disminución significativa del volumen de la placenta, lo que conlleva a su vez, a una disfunción de la misma, siendo esta la causa de CIR, EHE y éxitus fetal.

Al disponer de marcadores de placentación anómala se puede identificar de forma precoz aquellos factores modificables que se beneficiarían de una intervención temprana y así, intentar mejorar la evolución de la enfermedad. Además, estas dos determinaciones (PAPP-A y β-hCG) no suponen un incremento del gasto sanitario, ya que se solicitan a todas las gestantes para el cribado universal de aneuploidías en primer trimestre de gestación.

7.1 Limitaciones del estudio:

- Muestra pequeña
- No hemos podido evaluar si valores extremadamente bajos se asocian a peores resultados por falta de muestra
- No analizamos si la suma de valores bajos de MoM PAPP-A y MoM β-hCG comporta peores resultados
- Se estableció la PAPP-A como una variable dicotómica y no como una variable continua, por lo que puede haberse perdido información relevante.
- No disponer de proporción exacta de casos controles (2:1)

7.2 Puntos a favor:

- Los resultados del presente studio pueden comportar un cambio real en el protocolo de actuación del servicio de Ginecología y Obstetriticia del HUNSC.
- Las muestras estudiadas son homogéneas.

8. CONCLUSIÓN

El análisis individual de PAPP-A y β-hCG puede resultar de utilidad para individualizar el riesgo de cada gestante de forma precoz. Analizarlos de manera aislada tiene poco interés si el centro realiza cribados específicos combinados, que han demostrado mayores tasas de detección. Sin embargo, los centros sin la posibilidad de realizar estos test, podrían beneficiarse de conocer los niveles de estos marcadores ya que, según demuestra la literatura científica sobre el tema y corrobora nuestro estudio, valores bajos de los mismos, sugieren posibles complicaciones obstétricas, a las cuales podríamos anticiparnos solicitando un control ecográfico a principio del tercer trimestre (detección precoz de CIR) y un control domiciliario de la tensión arterial (detección precoz de PE) de tal forma que se mejoraran los resultados maternofetales.

9. ¿QUÉ HE APRENDIDO CON ESTE TFG?

Para la realización de este trabajo he tenido que estudiar gran cantidad de literatura científica sobre las proteínas PAPP-A y β-hCG, así como los efectos obstétricos adversos analizados en nuestra muestra.

Además, uno de los pasos que más tiempo requirió fue la realización de las tablas Excel para la recogida de resultados, para la cual tuve que manejar tanto este programa como el Drago.

Por otro lado, después de todo este proceso, mis conocimientos sobre el análisis estadístico de un trabajo han mejorado notablemente.

Este TFG lo empezamos en julio de 2019, con la recogida de datos en el hospital y, gracias a que mi rotatorio de último curso era en el HUNSC, pude estar en continuo contacto con mi tutora, mi cotutora y colaboradoras. No obstante, gran parte de este estudio se tuvo que realizar de manera telemática por la situación de emergencia por COVID-19 y aún así, todo siguió un buen ritmo gracias a las herramientas tecnológicas de las que disponemos hoy en día.

Por último y más importante, el aprendizaje más valioso que me llevo de la realización de este TFG es, sin duda, la importancia del trabajo en equipo. En este sentido he tenido una suerte inmensa, pues el equipo que me ha acompañado a lo largo de todo este trabajo siempre ha estado dispuesto a enseñar, ayudar y facilitarme las cosas en la medida de lo posible.

10. AGRADECIMIENTOS

A mi tutora Alicia Rodríguez Zurita por implicarse al máximo desde el minuto uno en este TFG, por no dejarme nunca sola y por enseñarme el valor de intentar siempre hacerlo todo lo mejor que uno puede.

A mi cotutora Sara Caamiña Álvarez por ser una todoterreno, por estar pendiente de cada detalle de este trabajo y por sus palabras de ánimo al final de cada correo.

A María J. González García por hacer fácil lo difícil.

A Lidia María Martín Santos por estar siempre dispuesta a echar una mano.

A Miguel Ángel García Bello y José María Regalado Pedrajas por ayudarnos con el análisis estadístico y explicarlo de la manera más sencilla posible.

A Cecilia Martín Fernández de Basoa por colaborar en asentar la base de este trabajo.

Y a mis padres y mi hermana por soportar mis momentos de agobio, en este TFG y en toda la carrera.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Kagan K, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides K. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Human Reproduction. 2008;23(9):1968-1975.
2. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides K. First-Trimester Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Ultrasound and Biochemical Testing. Fetal Diagnosis and Therapy. 2014;35(2):118-126.
3. Spencer K, Ong C, Skentou H, W. Liao A, H. Nicolaides K. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenatal Diagnosis. 2000;20(5):411-416.
4. Ong C, Liao A, Spencer K, Munim S, Nicolaides K. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2000;107(10):1265-1270.
5. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenatal Diagnosis. 2002;22(9):778-782.
6. Gerulewicz-Vannini Donatella, Hernández-Andrade Edgar. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. Perinatol. Reprod. Hum. 2005; 19(2): 94-117.
7. Dugoff L, Hobbins J, Malone F, Porter T, Luthy D, Comstock C et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;191(4):1446-1451.
8. Dugoff L. First- and Second-Trimester Maternal Serum Markers for Aneuploidy and Adverse Obstetric Outcomes. Obstetrics & Gynecology. 2010;115(5):1052-1061.
9. Ghasemi-Tehrani H. Relationship Between Pregnancy Complications and Serum Pregnancy Associated-Plasma-Protein-A and Free-β-Human Chorionic Gonadotropin in the First Trimester Among Iranian Women. J Family Reprod Health. 2017;11,4:219-224.
10. Fernández Leivas A. Estudio de marcadores bioquímicos del primer trimestre de

embarazo en el diagnóstico de la diabetes melitus gestacional. 2020;

11. López Soto Á, Jódar Pérez M, 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. 2020.
12. Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K. First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2002;19(3):240-242.
13. Álvarez Silvares E, Vázquez Rodríguez M, Castro Vilar L, Alves Pérez M. Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2014;41(3):112-121.
14. Spencer K, Cowans N, Nicolaides K. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenatal Diagnosis. 2008;28(1):7-10.
15. Plasencia W, González Dávila E, Tetilla V, Padrón Pérez E, García Hernández J, González González N. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2012;39(4):389-395.
16. Kalousová M, Muravská A, Zima T. Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Preeclampsia. Advances in Clinical Chemistry. 2014;169-209.
17. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol 2016;214:103.e1-12
18. Velázquez Nelson. La hormona gonadotrofina coriónica humana: Una molécula ubícua y versátil. Parte I. Rev Obstet Ginecol Venez. 2014 Jun; 74(2): 122-133
19. Méndez L Y, Álvarez de la Rosa R M, Pérez C L, Coloma E M, Padilla P A, Troyano L J. Marcadores séricos del primer trimestre y riesgo obstétrico en una población con alta prevalencia de obesidad. 2020.
20. Brennan M, Wolfe M, Murray-Krezan C, Cole L, Rayburn W. First-trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and development of hypertension. Prenatal Diagnosis. 2013;33(11):1075-1079.
21. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. Obstet Gynecol. 1992 Jul;80(1) 83-86.
22. Nicolaides KH: A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. Prenat Diagn. 2011;31(1):3-6.).

23. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH: Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. Prenat Diagn. 2011;31(1):75- 83.
24. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2019
25. Tomas J. Aragon (2017). Epitools; Epidemiology Tools. R: package version 0.5-10. Disponible en: http://CRAN.R-project.org/package=epitools
26. Zhang B, Bilder C, Biggerstaff B, Schaarschmidt F, Hitt B. binGroup: Evaluation and Experimental Design for Binomial Group Testing. R. Foundation for Statistical Computing; 2018. Disponible en: https://CRAN.R-project.org/package=binGroup
27. Hughes A, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Charnock-Jones D, Smith G. The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome. Placenta. 2019; 81:25-31.
28. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M et al. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2015;41(7):1003-1008.
29. Odibo A, Zhong Y, Goetzinger K, Odibo L, Bick J, Bower C 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.

12. ANEXOS

Servicio
Canario de la Salud

Gobierno de Canarias

El estudio de investigación titulado: "**Niveles séricos de PAPP-A y β-hCG en primer trimestre del embarazo como predictores de resultado obstétrico desfavorable en el HUNSC**", versión **21 de julio de 2019,** con código **CHUNSC_2019_48**, del que son Investigadores Principales la Dra. ALICIA OTILIA RODRIGUEZ ZURITA y la Dra. SARA CAAMIÑA ALVAREZ, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del **26/09/2019**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, y dadas las características del estudio y de forma excepcional no se solicitará el Consentimiento Informado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Secretaria Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:
CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ - F.E.A. FARMACOLOGIA CLINICA | Fecha: 04/10/2019 - 13:19:12
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:
0JfHEDK6cNllUvcwb_IDzhdg6rA8h6X1D
El presente documento ha sido descargado el 04/10/2019 - 13:24:51

Dra. Consuelo Rodríguez Jiménez
Secretaria Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
(Provincia de Santa Cruz de Tenerife)

CERTIFICA

Que Dña. **TERESA GONZÁLEZ GÓMEZ**, con DNI **54058952M**, Estudiante de Medicina de la Universidad de la Laguna (ULL), participa como Investigadora Colaboradora en el siguiente estudio:

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Título **: Niveles séricos de PAPP-A y β-hCG en primer trimestre del embarazo como predictores de resultado obstétrico desfavorable en el HUNSC.**
Código de protocolo: **CHUNSC_2019_48**
Investigadoras principales: **Dra. ALICIA OTILIA RODRÍGUEZ ZURITA, Dra. SARA CAAMIÑA ÁLVAREZ**
Aprobado por el CEIm del Hospital Universitario de Canarias el 26 de septiembre de 2019

Y para que conste a los efectos oportunos, se expide el presente.

Secretaria Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias