



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

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



A. Rodríguez-Zurita^{a,b,*}, S. Caamiña Álvarez^a, T. González Gómez^b,
M. González García^a, L. Martín Santos^a, M.Á. García Bello^{b,c}
y C. Martín Fernández de Basoa^d

^a Unidad de Medicina Materno Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

^c Unidad de Investigación, Departamento de Estadística, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^d Unidad de hormonas, marcadores tumorales, cribaje prenatal y preeclampsia, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Recibido el 1 de octubre de 2020; aceptado el 7 de mayo de 2021

Disponible en Internet el 26 de agosto de 2021

PALABRAS CLAVE

PAPP-A;
 β -hCG;
Resultados
obstétricos adversos;
Embarazo

Resumen Muchos estudios han documentado la asociación entre valores bajos de PAPP-A y β -hCG en el suero materno durante el primer trimestre, así como efectos materno-fetales adversos.

Para valorar dicha relación, en nuestro medio se llevó a cabo un análisis retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con embarazo único en quienes se realizó el cribado del primer trimestre entre 2017 y 2018. Se consideraron casos aquellas pacientes con niveles de MoM PAPP-A y/o β -hCG iguales o inferiores al percentil 5, y como controles a una muestra aleatorizada de pacientes con niveles séricos por encima de dicho percentil.

El análisis de nuestros resultados demostró que en los grupos con niveles bajos de MoM PAPP-A y MoM β -hCG se observó 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 \leq 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 \leq p5.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arodzur@gobiernodecanarias.org (A. Rodríguez-Zurita).

Nuestros hallazgos confirmaron que los niveles bajos de PAPP-A y β -hCG en el suero de las gestantes se asoció con 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.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

PAPP-A;
 β -hCG;
Adverse obstetric
outcomes;
pregnancy

Serum levels of PAPP-A and β -hCG in the first trimester of pregnancy as predictors of unfavourable obstetric outcomes at Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Abstract Many studies have documented the association between low PAPP-A and β -hCG values in maternal serum during the first trimester and adverse maternal-foetal effects.

To assess this relationship a retrospective analysis of cases and controls was carried out, based on a cohort of patients with a single pregnancy who underwent first-trimester screening between 2017 and 2018. 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 analysis of our results showed that in groups with low levels of MoM PAPP-A and MoM β -hCG, we observed 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 \leq p5 group we also obtained a 3.8-fold higher risk of global hypertensive states of pregnancy (CI: 1.94-7.83) and 7.9-fold higher risk of antepartum foetal death (CI: 1.09- 217.4). These two variables were not statistically significant in the MoM β -hCG \leq p5 group.

Our findings confirmed that 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 their early detection and the prevention of poor obstetric results.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los niveles en sangre materna de pappalysin-1 proteína plasmática A (PAPP-A) asociada al embarazo 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 combinado del primer trimestre (CCPT) del embarazo, que se realiza entre la semana 11 y 13 + 6^{1,2}.

Además de la asociación entre los niveles bajos de PAPP-A y β -hCG durante el primer trimestre de gestación y las anomalías cromosómicas, numerosos trabajos han documentado la relación entre niveles bajos de PAPP-A en fetos sin aneuploidías y resultados obstétricos adversos³⁻⁵. De manera más controvertida, se ha documentado una asociación similar entre las complicaciones del embarazo y la disminución del nivel sérico de β -hCG⁶⁻⁸.

La PAPP-A es una enzima fijadora de zinc que pertenece a la familia de las metaloproteinasas (metzincinas). Esta glicoproteína es secretada principalmente por el trofoblasto de la placenta, siendo el cromosoma 9q33.1 el encargado de regular su expresión. 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 del embarazo⁹.

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.

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 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 decidua¹⁰.

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. De esta manera, 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 con la alteración de la función placentaria¹⁰⁻¹¹.

En relación a este hecho, 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 (HTA gestacional), preeclampsia (PE) y diabetes gestacional (DG)^{3,6,12-14}.

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 concluyente¹⁵⁻¹⁶.

Dugoff y cols., en el estudio FASTER, demuestra tras estudiar a más de 30.000 pacientes la asociación de niveles de PAPP-A por debajo del percentil 5 con PP, HTA gestacional, PE, aborto y PEG⁶.

Spencer y cols.¹⁴, realizaron un estudio con más de 45.000 mujeres en el Reino Unido observando 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.

La relación de la PAPP-A con la PE es la que más interés ha despertado. De hecho, hoy en día se incluye esta asociación en los protocolos de cribado¹⁷. Sin embargo, la evidencia actual afirma que la PAPP-A de forma aislada tiene poca capacidad predictiva, con una tasa de 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*: PIGF) procediéndose a realizar un cribado multiparamétrico, se obtienen tasa de detección de PE en primer trimestre que superan el 90%¹⁸.

La 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.

La β -hCG, producida por el sincitiotrofoblasto, 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, y comienza a decrecer a partir de las semanas 10-13. El aumento de sus niveles en sangre materna se debe a la proliferación e invasión placentaria, mientras que su disminución se produce por la reducción de tejido trofoblástico¹³.

Esta hormona glicopeptídica 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 implantación¹³.

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 HTA gestacional^{3,6-8}. En el estudio de Brennan y col.¹⁹ 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 (EHE). 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 normales²⁰.

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^{21,22}; sin embargo, por el momento no se está

utilizando en forma de cribado poblacional, lo que hace imprescindible disponer de más estudios que permitan valorar su aplicación en el ámbito clínico.

El objetivo del presente estudio fue 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. Se compararon 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.

Además, se determinó si los niveles de PAPP-A y β -hCG bajos expresados en múltiplo de la mediana (MoM) obtenidos en el cribado de aneuploidías del primer trimestre se podían utilizar para la predicción de resultado adverso desfavorable.

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, permitiendo la vigilancia individualizada de cada gestante según el riesgo establecido en la primera visita.

Material y métodos

Estudio observacional, de casos y controles de tipo retrospectivo que acogió una cohorte de pacientes con embarazo único en quienes 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.

Se seleccionaron todas las pacientes que mostraron niveles de MoM PAPP-A y/o β -hCG iguales o inferiores al percentil 5 (MoM \leq 0,41 y MoM \leq 0,43 respectivamente) y se clasificaron como casos. Los controles se obtuvieron realizando una selección aleatorizada de entre todas las pacientes con niveles de MoM PAPP-A y/o β -hCG por encima de dicho percentil.

Para analizar si los eventos adversos gestacionales se dieron con mayor frecuencia cuanto menor era el valor de los marcadores bioquímicos, se intentó analizar los resultados adversos en el grupo de pacientes con niveles de PAPP-A y β -HCG extremadamente bajos, inferiores a 0,2 MoM.

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. Fueron excluidas del estudio las pacientes con embarazo múltiple, los fetos con anomalías cromosómicas o malformaciones graves y todas aquellas pacientes con pérdida de seguimiento tras la realización del cribado.

Se recogieron datos epidemiológicos tales como la edad y el IMC materno en el momento del cribado, la paridad, la raza, los hábitos tóxicos, los antecedentes médicos o si la gestación fue obtenida por técnicas de reproducción asistida. Se determinó la edad gestacional en el momento del cribaje, el MoM PAPP-A y MoM β -hCG, la edad gestacional al parto, el tipo de parto, así como los resultados del RN.

Las complicaciones maternofetales del embarazo y puerperio estudiadas fueron: aborto, muerte fetal anteparto, EHE, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera

(DPPNI), CIR, PEG, diabetes gestacional, PP y colestasis intrahepática.

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 de aneuploidías SsdwLab 6 (SBP Software & SBP Soft, 2007, Girona, España).

Las determinaciones de la PAPP-A y BhCG libre se obtuvieron del análisis de suero materno con un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Elecsys PAPP-A y Elecsys free BhCG, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) en un analizador cobas e801de Roche. El método de la PAPP-A está 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 está 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 dos 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 tres especímenes.

El estudio estadístico se realizó utilizando el programa estadístico R (Programa: R Core Team, 2019)²³. 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 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*²⁴. El cálculo de intervalos de confianza 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 negativo²⁵. 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.

Resultados

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018, un total de 5.186 pacientes se realizaron el CCPT del embarazo en nuestro hospital. 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 β hCG se encontraron en un rango de 0,05 a 15,53. De ellas, un total de 276 mujeres (5,32%) tenían niveles de MoM PAPP-A $\leq p5$ (MoM $\leq 0,41$) (Rango 0,02-0,41), mientras que 268 (5,16%) tuvieron niveles de MoM β -hCG $\leq p5$ (MoM $\leq 0,43$) (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. Tras aplicar los

criterios de exclusión se analizaron finalmente 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).

Estudio de MoM PAPP-A $\leq p5$ y controles

Comparación de características sociodemográficas

El análisis de las características demográficas de la población de estudio no mostró diferencias significativas en ambos grupos, salvo en el IMC, que fue más elevado en el grupo de PAPP-A $\leq p5$ (medianas de 28,74 vs. 26,73; $p < 0,001$). Se observó una tendencia a mayor proporción de pacientes con antecedentes de diabetes pregestacional en el grupo de PAPP-A $\leq p5$ 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 PP (2,9% vs. 0%; $p = 0,012$) (tabla 1).

Comparación de resultados obstétricos desfavorables

El análisis de los resultados obstétricos desfavorables se muestra en la [tablas 2 y 3](#).

Observamos que las gestantes con MoM PAPP-A $\leq p5$ tuvieron un riesgo 2,95 veces superior (IC 2,05-4,25) de desarrollar alguna de las complicaciones obstétricas revisadas, en comparación con aquellas gestantes con MoM PAPP-A normal.

Cuando se analizó el resultado adverso CIR, se evidenciaron diferencias significativas, encontrando una mayor proporción en el grupo de la MoM PAPP-A $\leq p5$ 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).

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis del resultado adverso EHE de forma global, con una mayor proporción en el grupo MoM PAPP-A $\leq p5$ 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 se encontraron 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 éxitos fetal en el grupo de la MoM PAPP-A $\leq p5$ 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 tal vez 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 $\leq p5$, pero ninguna de ellas alcanzó significación estadística.

Tabla 1 Características sociodemográficas. Comparación grupo MoM PAPP-A \leq p5 y MoM β -hCG \leq p5 con grupo control

Variables	Controles PAPP-A (N = 444)	MoM PAPP-A \leq p5 (N = 206)	p	Controles β -hCG (N = 443)	MoM β -hCG \leq p5 (N = 197)	p
EDAD media \pm DS	31,2 \pm 5,82	30,61 \pm 6,22	0,254	31,19 \pm 5,83	31,38 \pm 5,48	0,704
IMC* media \pm DS	26,73 \pm 5,83	28,74 \pm 6,45	< 0,001	26,7 \pm 5,81	26,5 \pm 6,15	0,707
TABACO n (%)	84 (18,9)	38 (18,4)	0,972	84 (19)	58 (29,6)	0,004
RAZA n (%)			0,725			0,81
Caucásica	416 (93,7)	193 (93,7)	1	415 (93,7)	184 (94,4)	0,88
Negra	14 (3,2)	5 (2,4)	0,794	14 (3,2)	4 (2,1)	0,603
Asiática	6 (1,4)	5 (2,4)	0,338	8 (1,8)	5 (2,6)	0,55
Otras	8 (1,8)	3 (1,5)	1	6 (1,4)	2 (1)	1
MODO GEST n (%)			1			0,395
Espontánea	425 (95,7)	197 (95,6)		424 (95,7)	192 (97,5)	
FIV	19 (4,3)	9 (4,4)		19 (4,3)	5 (2,5)	
AP** DIABETES n (%)	1 (0,2)	3 (1,5)	0,1	1 (0,2)	4 (2,1)	0,035
AP HTA n (%)	7 (1,6)	4 (1,9)	0,749	7 (1,6)	6 (3,1)	0,233
AP PE n (%)	8 (1,8)	3 (1,5)	1	8 (1,8)	2 (1)	0,731
AP CIR n (%)	11 (2,5)	5 (2,4)	1	11 (2,5)	7 (3,6)	0,619
AP TROMBOFILIA n (%)	4 (0,9)	2 (1)	1	4 (0,9)	3 (1,5)	0,445
AP PP n (%)	13 (2,9)	0 (0)	0,012	13 (2,9)	3 (1,5)	0,413

CIR: restricción del crecimiento intrauterino; HTA: hipertensión arterial; PE: preeclampsia; PP: parto pretérmino.

* N IMC (kg/m²) PAPP-A (controles = 439 – casos = 206) N IMC β -hCG (controles = 438 – casos = 188).

** AP: Antecedentes Personales.

Tabla 2 Resultados obstétricos adversos. Comparación grupo MoM PAPP-A \leq p5 y MoM β -hCG \leq p5 con grupo control

Variables	Controles (PAPPA n = 444) / (β -hCG n = 443)	MoM PAPP-A \leq p5 (n = 206)	p	MoM β -hCG \leq p5 (n = 197)	p
DPPNI n (%)	1 (0,2)	1 (0,5)	0,534	0 (0)	1
CIR n (%)	16 (3,6)	19 (9,2)	< 0,001	21 (10,7)	< 0,001
PEG n (%)	10 (2,3)	9 (4,4)	0,217	11 (5,6)	0,053
Aborto < 22 n (%)			0,183		0,066
Aborto tardío	5 (1,1)	6 (2,9)	0,112	0 (0)	0,331
Aborto precoz	1 (0,2)	0 (0)	1	3 (1,5)	0,089
Éxitus anteparto n (%)	1 (0,2)	4 (1,9)	0,037	1 (0,5)	0,521
EHE (global) n (%)	14 (3,2)	23 (11,2)	< 0,001	12 (6,1)	0,129
HTA gestacional n (%)	1 (0,2)	13 (6,3)	< 0,001	8 (4,1)	< 0,001
PE tardía n (%)	5 (1,1)	8 (3,9)	0,031	3 (1,5)	0,707
PE precoz n (%)	4 (0,9)	2 (1)	1	1 (0,5)	1
HTA crónica n (%)	2 (0,5)	0 (0)	1	0 (0)	1
HTA crónica con PE n (%)	2 (0,5)	0 (0)	1	0 (0)	1
Diabetes Gestacional n (%)	27 (6,1) / 26 (5,9%)	20 (9,7)	0,134	14 (7,1)	0,674
Colestasis n (%)	1 (0,2)	2 (1)	0,237	1 (0,5)	0,52
PP n (%)	25 (5,6)	17 (8,2)	0,2305	14 (7,1)	0,4776
Complicación Global n (%)	84 (18,9)	84 (40,8)	< 0,001	50 (25,4)	0,065

CIR: restricción de crecimiento intrauterino; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; HTA: hipertensión arterial; PE: preeclampsia; PEG: pequeño para edad gestacional; PP: parto pretérmino.

Comparación de los efectos adversos neonatales

Cuando se comparan los resultados de los efectos adversos del RN, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al test de Apgar al minuto (8,26%

vs. 8,5%; $p=0,477$). Sin embargo, para el test de Apgar a los cinco minutos se obtuvo una media ligeramente inferior en el grupo MoM PAPP-A \leq p5 frente al grupo control (9,12% vs. 9,38%; $p=0,043$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 3 Resultados adversos para MoM PAPP-A \leq p5 y MoM β -hCG \leq p5. Valor Predictivo y *odds ratio*

Variables	MoM PAPP-A \leq p5			MoM β -hCG \leq p5		
	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
DPPNI	2,16 (0,06-84,38)	0,48 (0,01-2,67)	99,8 (98,8-99,9)			
CIR	2,70 (1,35-5,47)	9,22 (5,6-14)	96,4 (94,2-97,9)	3,17 (1,6-6,34)	10,6 (6,7-15,8)	96,3 (94,2-97,9)
PEG	1,97 (0,76-5,04)	4,4 (2,01-8,13)	97,7 (95,9-98,9)	2,54 (1,04-6,28)	5,58 (2,82-9,77)	97,7 (95,8-98,9)
Éxitus	7,9 (1,09-217,4)	1,9 (0,5-4,9)	99,8 (98,8-99,9)	2,25 (0,05-88,05)	0,5 (0,01-2,7)	99,7 (98,7-99,9%)
DG	1,66 (0,89-3,03)	9,7 (6,03-14,6)	93,9 (91,2-96,0)	1,23 (0,61-2,39)	7,1 (3,9-11,6)	94,1 (91,5-96,1)
Colestasis	4,07 (0,32-128,3)	0,97 (0,12-3,5)	99,8 (98,8-99,9)	2,26 (0,05-88,5)	0,51 (0,01-2,8)	99,7 (98,7-99,9)
Aborto	2,18 (0,76-7,25)	2,9 (1,08-6,2)	98,6 (97,08-99,5)	1,15 (0,22-4,57)	1,5 (0,31-4,38)	98,6 (97,08-99,5)
EHE	3,8 (1,94-7,83)	11,2 (7,2-16,3)	96,8 (94,8-98,3)	1,98 (0,88-4,42)	6,09 (3,18-10,4)	96,8 (94,7-98,2)
PP	1,48 (0,75-2,83)	7,8 (4,5 - 12,3)	94,6 (92,1-96,5)	1,34 (0,66-2,63)	7,1 (3,94-11,63)	94,58 (92,05-96,5)
Global	3,13 (2,16-4,53)	40,8 (34,0 - 47,8)	82,0 (78,1-85,5)	1,53 (1,01-2,28)	24,9 (19,0-31,5)	82,2 (78,3-85,6)

CIR: restricción de crecimiento intrauterino; DG: diabetes gestacional; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; IC: intervalo de confianza; PEG: pequeño para edad gestacional; PP: parto pretérmino; VPN: valor predictivo negativo (%); VPP: valor predictivo positivo (%).

El análisis de la probabilidad de que el Apgar fuera inferior a 7 a los cinco minutos objetivó que el porcentaje fue mayor en el grupo PAPP-A que en el control (6,3% vs. 3,4%), pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,132$).

En cuanto al pH de la arteria umbilical, también mostró diferencias significativas entre el grupo MoM PAPP-A \leq p5 frente a los controles (7,27 vs. 7,29; $p < 0,001$).

Subanálisis de efectos adversos obstétricos según factores de confusión

Además del marcador MoM PAPP-A \leq 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 \leq 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.

Estudio de MoM β -hCG \leq p5 y controles

Comparación de características sociodemográficas

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 \leq p5 frente a los controles (29,6% vs. 19,6%; $p = 0,004$) (tabla 1).

Comparación de resultados obstétricos desfavorables

El análisis de los resultados obstétricos adversos se muestra en la tablas 2 y 3.

Observamos cómo las gestantes con MoM β -hCG \leq p5 tuvieron un riesgo 1,45 veces superior (0,97-2,17) de desarrollar alguna de las complicaciones obstétricas revisadas, en comparación con aquellas gestantes con MoM PAPP-A normal.

Se obtuvo una mayor proporción de CIR en el grupo MoM β -hCG \leq 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 \leq p5 (5,6% vs. 2,3%; $p = 0,0536$) que se podría confirmar con una muestra mayor. Sucede lo mismo con la diabetes gestacional, en la que se observa una tendencia al aumento en el grupo β -hCG \leq p5 sin llegar a obtener significación estadística ($p = 0,674$).

Efectos adversos neonatales

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el test de Apgar al minuto (8,5% vs. 8,47%; $p = 0,581$) ni a los 5 minutos (9,38% vs. 9,32%; $p = 0,312$), entre el grupo MoM β -hCG \leq p5 y el grupo control. El análisis del pH de la arteria umbilical tampoco mostró diferencias significativas ($p = 0,322$).

Subanálisis de efectos adversos obstétricos según factores de confusión

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 \leq 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 \leq 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 $\leq p5$.

Resultados para PAPP-A y β -hCG $\leq p2$

El estudio de los resultados para la PAPP-A y la β -hCG $\leq p2$ no se pudo realizar debido a que la muestra fue insuficiente para ambos marcadores bioquímicos (11 pacientes de las 206 [5,3%] y 4 pacientes de las 197 [2%], respectivamente).

Discusión

El presente estudio demuestra que además de la conocida detección de cromosopatías, 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 sólo 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 $\leq p5$, como el de la β -hCG $\leq p5$ presentaron mayor riesgo de complicaciones obstétricas globales, siendo 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). Además, 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 por Méndez Lorenzo et al.¹³ observó un riesgo de CIR 2,93 veces superior en las pacientes con MoM PAPP-A $\leq p5$, que en aquellas con niveles normales (IC: 1,86-4,62).

Otros estudios con asociación estadísticamente significativa para esta complicación fueron el de Gupta et al.¹² (21,54% en el grupo de PAPP-A $\leq 0,4$ frente a un 5% en el grupo control) y el de Ghasemi-Tehrani et al.⁸. En este último, se realizó un estudio de casos y controles en un total de 1.070 embarazadas 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 $\leq p5$.

Como se comentó en la introducción de este trabajo, 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 científica¹⁸.

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con ello, pues en el grupo MoM PAPP-A $\leq p5$ destacó un mayor riesgo de EHE global (OR: 3,8; IC:1,94-7,83). En el grupo MoM β -hCG $\leq p5$, 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 es el estudio FASTER⁶ donde se analizan los posibles resultados obstétricos adversos en una muestra de 30.000 pacientes, haciendo distinción entre niveles PAPP-A $\leq p10$, $\leq p5$ y $\leq p1$. Observaron un riesgo mayor tanto de HTA gestacional como de PE, siendo este mayor cuanto más bajos eran los niveles. Esto demuestra la importancia de uno de los objetivos de este estudio (comparar con percentiles más bajos de ambas proteínas; $\leq 0,2$ 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 $\leq p5$ 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 $\leq p5$. No obstante, en el estudio FASTER⁶ encontraron relación con abortos (por debajo de la semana 24) con un riesgo 2,5 veces superior en el caso de PAPP-A $\leq p5$ y 5,22 en la PAPP-A $\leq p1$.

Con respecto al resto de complicaciones obstétricas, los resultados son muy diversos. En el caso de nuestro estudio no se encontró relación con DG, 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 Odibo et al.²⁶ 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 $\leq p5$ como en β -hCG $\leq p5$, 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 esta hormona se asocian a una disminución significativa del volumen de la placenta y a la consiguiente disfunción, siendo esta la causa de CIR, EHE y éxitus fetal.

Al disponer de marcadores de placentación anómala se podría 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. No obstante somos conscientes de que, a pesar del nivel de significación estadística y el cálculo de los *odds ratio*, ambos marcadores presentan valores de validación interna (VPP) muy limitados para la predicción de estas complicaciones y probablemente necesiten de la combinación de otras variables para su inclusión en modelos de cálculo de riesgo multivariantes que resulten clínicamente útiles.

Entre las limitaciones de nuestro estudio no hemos podido evaluar si valores extremadamente bajos se asocian

con peores resultados por falta de tamaño muestral o si la suma de valores bajos de MoM PAPP-A y MoM β -hCG comporta peores resultados.

Aun así, esperamos que los resultados del presente estudio pueden comportar un cambio real en el protocolo de actuación del servicio de Ginecología y Obstetricia de nuestro Hospital.

Conclusión

Los niveles bajos de PAPP-A y β -hCG en el suero de las gestantes se asocian con un riesgo elevado de desarrollar complicaciones obstétricas. El conocimiento temprano de esta posible asociación facilita la posibilidad de proponer protocolos de seguimiento en este grupo de pacientes y la posibilidad de predecir resultados obstétricos adversos. Un enfoque más individualizado de la paciente según el riesgo establecido permitirá una estrecha vigilancia en las consultas especializadas para aquellas pacientes identificadas como de alto riesgo. Desde este punto de vista, la primera visita integrada de la 11-13 semanas supone un punto de partida básico para realizar una acertada evaluación inicial que podría reducir la mortalidad y la morbilidad materna y perinatal, sin que esto suponga un coste adicional.

Financiación

No ha habido fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- 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. *Hum Reprod.* 2008;23:1968–75.
- 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 Diagn Ther.* 2014;35:118–26.
- Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000;107:1265–70.
- Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22:778–82.
- Gerulewicz-Vannini D, Hernández-Andrade E. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. *Perinatol Reprod Hum.* 2005;19:94–117.
- 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). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1446–51.
- Dugoff L. First- and Second-Trimester Maternal Serum Markers for Aneuploidy and Adverse Obstetric Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;115:1052–61.
- Ghasemi-Tehrani H, Sadeghian A, Entezari R. 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;11:219–24.
- Kirkegaard I, Ulbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:1118–25.
- 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. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81:274–80.
- 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 Obstet Gynecol.* 2002;19:240–2.
- 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. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:1003–8.
- Méndez Lorenzo Y. Riesgo de complicaciones obstétricas en gestantes con niveles séricos bajos de PAPP-A y BETA-hCG. Universidad de la Laguna. 2016. Tesis doctoral.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:7–10.
- Álvarez Silveira 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. *Clin Invest Gin Obst.* 2014;41:112–21.
- 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 Obstet Gynecol.* 2012;39:389–95.
- Kalousová M, Muravská A, Zima T. Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Preeclampsia. *Adv Clin Chem.* 2014;63:169–209.
- O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, 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.
- Brennan M, Wolfe M, Murray-Krezan C, Cole L, Rayburn W. First-trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and development of hypertension. *Prenat Diagn.* 2013;33:1075–9.
- 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;80:83–6.
- Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks’ assessment. *Prenat Diagn.* 2011;31:3–6.
- 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;31:75–83.
- R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; Viena:Austria. 2018. Disponible en: <https://www.R-project.org/>.
- Aragon T.J. EpiTools: Epidemiology Tools. Version 0.5-10.1. 2020. Disponible en: <http://CRAN.R-project.org/package=epitools>.
- Zhang B, Bilder C, Biggerstaff B, Schaarschmidt F, Hitt B. binGroup: Evaluation and Experimental Design for Binomial Group Testing. 2018. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=binGroup>.
- 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 preeclampsia. *Placenta.* 2011;32:598–602.