

Asociación de los niveles de PAPP-A en el 1º trimestre del embarazo con resultado perinatal

Association between PAPP-A levels in the first trimester
of pregnancy and perinatal results



Alumno: Marta Fabre Estremera

Director: Daniel Orós López

Trabajo de Fin de Máster

Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina

Zaragoza, Junio 2017

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Daniel Orós López, por ser un gran compañero, director y amigo durante el transcurso de este trabajo.

Al Dr. Rafael González de Agüero y a la Dr. Ana Gutiérrez Samper por haber compartido tanto su trabajo como su conocimiento de esta área conmigo.

A todos mis compañeros de Bioquímica Clínica, cuya paciencia, ejemplos y apoyo han ayudado en la elaboración de este proyecto.

A mi familia, y en especial a mi padre, porque con su ayuda, respaldo y buenos consejos ha hecho de mi lo que soy.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1 Introducción	5
1.1 Cribado bioquímico del primer trimestre	5
1.2 Proteína A plasmática asociada al embarazo	7
1.2.1 Niveles bajos de proteína A plasmática asociada al embarazo	9
1.2.2 Niveles altos de proteína A plasmática asociada al embarazo	13
2 Justificación e Hipótesis	16
2.1 Justificación	16
2.2 Hipótesis principal	16
2.3 Hipótesis secundarias	16
3 Objetivos	17
3.1 Objetivo principal	17
3.2 Objetivos secundarios	17
4 Material y métodos	18
4.1 Diseño del estudio	18
5 Resultados	23
5.1 Características sociodemográficas	24
5.2 Resultado perinatal	25
6 Discusión	29
7 Conclusiones	38
8 Bibliografía	39

RESUMEN

Introducción: La proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una proteína utilizada en Obstetricia en el cribado de las aneuploidias fetales durante el primer trimestre del embarazo. En los últimos años se está conociendo más acerca de su papel en la función placentaria. Diversos estudios sugieren una asociación entre niveles extremadamente bajos de PAPP-A y resultado perinatal.

Objetivo: Evaluar la asociación entre los niveles séricos maternos de PAPP-A durante el primer trimestre del embarazo con resultado perinatal.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. Realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza sobre 9.893 gestantes con un embarazo simple desde septiembre de 2008 hasta marzo de 2017. En todas ellas se conocía el resultado del cribado combinado del primer trimestre del embarazo y la evolución y resultado de la gestación.

Resultados: Se calculó la distribución por percentiles de los niveles de la PAPP-A en suero materno. La muestra fue clasificada en tres grupos: 1) Niveles extremadamente bajos de PAPP-A (\leq percentil 5, 0,33 MoM) formado por 510 gestantes, 2) Niveles extremadamente altos (\geq percentil 95, 2,40 MoM) constituido por 495 gestantes, 3) Niveles intermedios (entre percentil 5 y 95) que incluye 8.888 gestantes. En las gestantes con niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre de embarazo se observó un aumento en la incidencia de preeclampsia (3,9% vs 0,6%; $p<0,001$), nacido pretérmino (14,5% vs 3,2%; $p<0,001$) y pequeño para la edad gestacional (15,3% vs 6,3%; $p<0,001$) en comparación con aquellas con niveles altos. No encontramos diferencias significativas ni en la incidencia de alteraciones en el metabolismo de los glúcidos en el embarazo ni en la incidencia de macrosomía fetal según los niveles séricos de PAPP-A.

Conclusiones: Los valores extremadamente bajos de proteína A plasmática en suero materno en el primer trimestre se asocian con un aumento de las complicaciones obstétricas a lo largo del embarazo. En cambio, los valores extremadamente altos no se asocian con una mayor incidencia de complicaciones en el embarazo.

Palabras claves: Embarazo, resultado perinatal, cribado 1º trimestre, proteína A plasmática asociada al embarazo, resultados obstétricos adversos.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) is a placental protein used in Obstetrics in the screening of fetal aneuploidies during the first trimester of pregnancy. In the last few is being known about its role in placental function. Some studies suggest an association between low PAPP-A and perinatal outcome.

Aim: Assess the association between maternal serum levels of PAPP-A during the first trimester of pregnancy with perinatal outcome.

Material and methods: A retrospective cohort studies Performed at the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa in Zaragoza on 9,893 pregnant women with a singleton pregnancy from September 2008 until March 2017. In all of them the result of combined screening in the first trimester of pregnancy and the evolution and pregnancy outcome was known.

Results: Percentile distribution of PAPP-A levels in maternal serum was calculated. The sample was classified into three groups: 1) Extremely low levels of PAPP-A (\leq 5th percentile) consisting of 510 pregnant women, 2) Extremely high levels (\geq 95th percentile) consisting of 495 pregnant women, 3) Intermediate levels (percentile 5-95) which includes 8,888 pregnant women. In pregnant women with low PAPP-A levels in the first trimester of pregnancy, there was an increase in the incidence of pre-eclampsia (3.9% vs. 0.6%; $p < 0.001$), preterm birth (14.5% vs 3, $P < 0.001$) and small for gestational age (15.3% vs. 6.3%, $p < 0.001$) compared to high levels. We found no significant differences in the incidence of alterations in carbohydrate metabolism in pregnancy or in the incidence of fetal macrosomia according to serum levels of PAPP-A.

Conclusions: The extremely low values of maternal plasma protein A in the first trimester are associated with an increase in obstetric complications throughout pregnancy. In contrast, extremely high values are not associated with a higher incidence of complications in pregnancy.

Keywords: Pregnancy, perinatal outcome, first trimester screening, pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), obstetrics adverse events.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 CRIBADO BIOQUÍMICO DEL PRIMER TRIMESTRE

Desde el punto de vista del Diagnóstico Prenatal los marcadores bioquímicos son proteínas detectables en sangre materna y cuyo aumento o descenso en relación con la mediana de la población para una edad de la gestación son útiles en el cribado de las anomalías cromosómicas fetales.

Los marcadores bioquímicos utilizados en el cribado del primer trimestre del embarazo son la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (β -HCG), cuyos valores se expresan como múltiplos de la mediana (MoM) para la edad de la gestación en que se obtiene la muestra.

La combinación de estos marcadores está consolidada desde hace tiempo como prueba de cribado prenatal de las cromosopatías fetales. La trisomía 21 o síndrome de Down es uno de los objetivos prioritarios en el diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales, pues es la aneuploidía más frecuente en los recién nacidos.

Desde el punto de vista histórico la edad materna (35 años o más) es un factor de riesgo importante a la hora de tener un hijo con síndrome de Down¹. En 1992 encontramos las primeras publicaciones que apuntan a que niveles plasmáticos bajos de PAPP-A y altos de β -HCG son capaces de predecir el riesgo fetal de padecer síndrome de Down^{2,3}. En otras aneuploidias, como son las trisomías 13 y 18, los niveles de β -HCG y PAPP-A en el suero materno están disminuidos (figura 1).

La translucencia nuchal (TN) es una estructura hipoecoica en la zona posterior del cuello fetal, que corresponde al acúmulo subcutáneo de líquido. La TN se mide entre la semana 11⁺⁰ y 13⁺⁶ de la gestación. Es el marcador ecográfico por excelencia de cromosopatías y su incremento se asocia con la presencia de una aneuploidía fetal⁴.

Actualmente, el cribado combinado del primer trimestre, que reúne la medida ecográfica de la TN con la determinación de PAPP-A y β -HCG en sangre materna, es el procedimiento que

proporciona mejores resultados en el cribado de las cromosopatías fetales. El cribado combinado del primer trimestre supera a cualquier marcador bioquímico o ecográfico de cromosopatía sólo o en cualquier otra combinación.

Hoy en día existen técnicas que miden β -HCG y PAPP-A de forma automática, precisa y reproducible en 30 minutos después de la obtención de la sangre materna. Esto hace posible realizar el cribado combinado en el primer trimestre de la gestación, con marcadores sonográficos y bioquímicos en una sola visita (*One stop clinics for early assessment of fetal risk* [OSCAR])⁵.

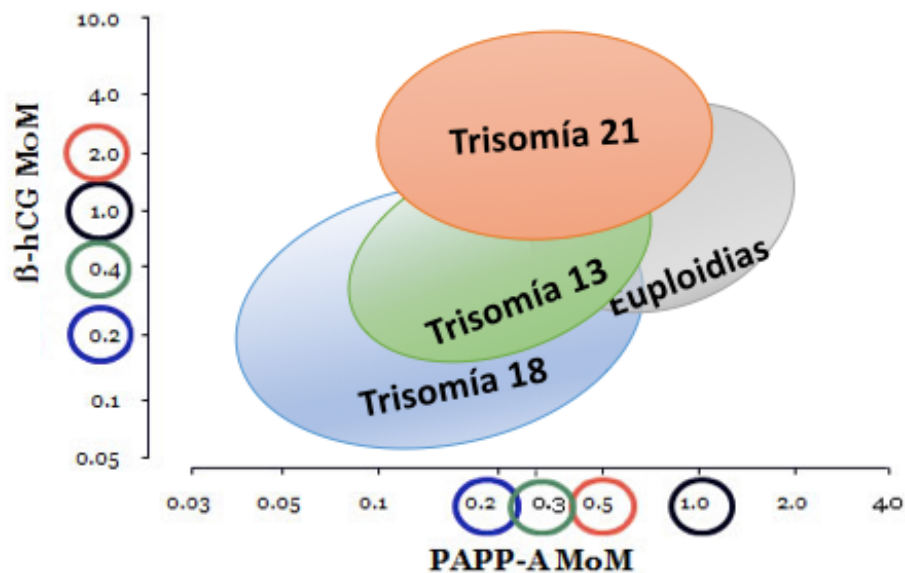


Figura 1. Valores de PAPP-A y β -HCG en MoM en función del tipo de aneuploidía.

1.2 PROTEÍNA A PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO

La PAPP-A es una glicoproteína que pertenece a la familia de las pappalinas, identificada por primera vez en 1974 por Lin et al⁶ como una proteína circulante en el suero de la mujer embarazada.

La PAPP-A existe en el suero de la mujer embarazada como un complejo 2:2 heterotetramérico con 2 subunidades PAPP-A fijadas por puentes disulfuro a 2 moléculas proMBP (proforma de la proteína básica eosinófila mayor) (figura 2). Su expresión se regula mediante un gen localizado en el cromosoma 9q33.1. En el embarazo la PAPP-A y proMBP se sintetizan principalmente en el sincitiotrofoblasto placentario y se identifican en sangre materna después de la implantación embrionaria, aumentando sus niveles durante el embarazo. También están presentes en otros tejidos como riñón, colon y médula ósea, aunque su concentración es mucho más baja que en la placenta.

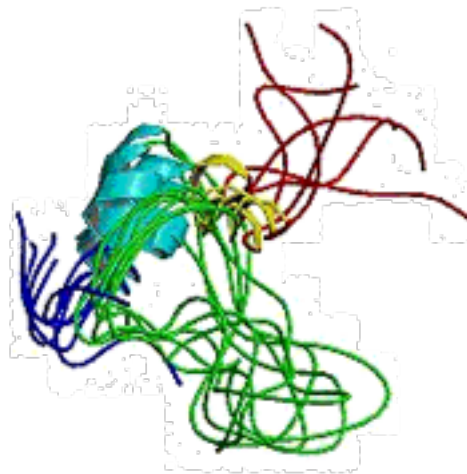


Figura 2. Estructura cuaternaria proteína A plasmática asociada al embarazo (<http://www.ergo-log.com/pappa.html>).

Ha sido identificada como una proteasa de las IGFBP (*Insulin-like Growth Factor Binding Proteins*) 2, 4 y 5. Se cree que la proteína de unión del factor de crecimiento insulinoide-4 (IGFBP-4 proteasa) actúa en la interface materno fetal degradando a la IGFBP-4 y por ende

incrementando la biodisponibilidad de los factores de crecimiento insulinoideos (IGF) libres en la placenta, promoviendo así la invasión trofoblástica hacia la decidua materna medida por el IGF-II y probablemente, modulando la regulación que ejerce el IGF-I sobre la esteroidogénesis y sobre el transporte de glucosa y aminoácidos en las vellosidades placentarias (figura 3).

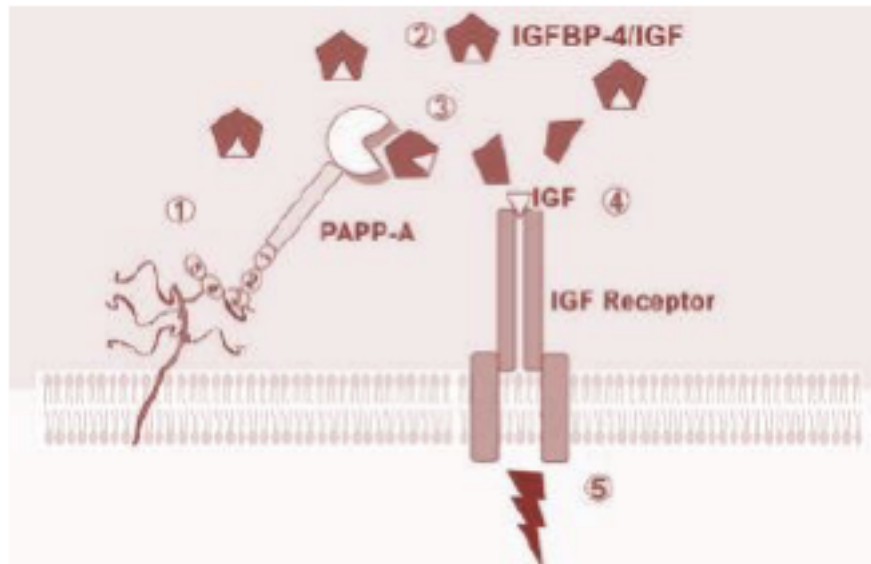


Figura 3. Control de la señalización IGF mediante células asociadas a la PAPP-A: 1) La PAPP-A es una enzima de secreción que se asocia sobre la superficie de la membrana de esas células a través de proteoglicanos similares a la heparina; esta inmovilización localiza efectos de la PAPP-A, 2) La IGFBP-4 se une al IGF con gran afinidad y secuestra al ligando de la interacción con receptores de la superficie celular, 3) La PAPP-A hidroliza a la IGFBP-4 de una manera IGF-dependiente (es decir, solo cuando se une al IGF), 4) Esto permite que el IGF quede libre en el entorno pericelular y facilita así la unión a su receptor. 5) El IGF inicia la transducción de la señal del receptor de IGF-1 específica. (Imagen tomada de: Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasmaprotein-A. Trends Endocrinol Metab. 2012 May;23(5):242-9).

También se ha demostrado que debido a esta actividad inmuno-reguladora mediante la degradación de las IGFBPs, el perfil de expresión de la PAPP-A indica que su actividad proteolítica está implicada en procesos biológicos caracterizados por un rápido crecimiento y desarrollo, como cicatrización de heridas, remodelación ósea y aterosclerosis.

Hoy en día, la determinación de PAPP-A como nuevo marcador inflamatorio como metaloproteasa proateroesclerótica, está provocando la ampliación del campo de investigación de esta proteína en patologías no gestacionales, como la patología renal⁷ y

cardiovascular, habiéndose observado que los valores circulantes de PAPP-A son más elevados en los pacientes con síndrome coronario agudo que en los que tienen enfermedad coronario estable o en los sanos⁸.

1.2.1 NIVELES BAJOS DE PROTEÍNA A PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO

Se sabe que niveles séricos maternos bajos de PAPP-A se asocian a fetos con trisomía 21, 13 o 18. Además, actualmente, algunos datos sugieren que también están relacionados con peores resultados perinatales como son la pérdida gestacional, la preeclampsia o el crecimiento intrauterino restringido.

La disfunción placentaria es la incapacidad de la placenta para suplir las necesidades del feto durante el embarazo, lo que repercute tanto en el feto como en la madre. El síndrome materno es la consecuencia de una disfunción endotelial, que provoca trastornos circulatorios generalizados en el organismo materno (p.ej., estados hipertensivos del embarazo). El síndrome fetal se debe al insuficiente aporte de sustancias respiratorias y nutritivas al feto desde la madre a través de la placenta, causando entre otras cosas el nacimiento de fetos pequeños para la edad gestacional.

1.2.1.1 ABORTO Y MUERTE FETAL

La asociación de PAPP-A baja y pérdida de gestación, ya sea aborto o muerte fetal, se ha comprobado en varios trabajos. Dugoff et al⁹ concluyeron que niveles de PAPP-A por debajo de percentil 5 se asociaba con un riesgo 5 veces mayor de aborto tardío, siendo este hecho corroborado por grupos similares¹⁰. En el caso de una PAPP-A extremadamente baja, inferior a 0,2 MoM, el riesgo puede llegar a ser 20 veces mayor¹¹.

1.2.1.2 ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Los estados hipertensivos del embarazo son complicaciones frecuentes en la gestación. A nivel mundial complican más del 15% de los embarazos. Bajo esta denominación se encuentran una serie de alteraciones del sistema cardiovascular que aparecen o se agravan durante el embarazo y que tienen como signo común el aumento de tensión arterial. Alrededor del 20%

de mujeres con este trastorno desarrollan preeclampsia. La preeclampsia se define como la hipertensión arterial que aparece generalmente después de la semana 20 de gestación asociada con proteinuria y que desaparece en las 12 semanas siguientes al parto. Niveles bajos de PAPP-A en sangre materna se asocian con el desarrollo de una preeclampsia en el embarazo^{12,13}. Hoy en día, la opinión más aceptada acerca del origen de la preeclampsia, es aquella que propone que su origen está en la placenta (figura 4) y que la enfermedad evoluciona en dos etapas¹⁴:

- Etapa inicial asintomática, que se caracteriza por el desarrollo anormal de la placenta y liberación de fragmentos tisulares por apoptosis del citrofoblasto hacia la circulación materna, produciéndose un desequilibrio en la formación de sustancias reguladores de la angiogénesis, predominando la liberación de sustancias antiangiogénicas (forma soluble de la tirosina quinasa I, [sFlt-1]) sobre las proangiogénicas (factor de crecimiento placentario [PlGF]).
- Segunda etapa sintomática, que ocurre en la segunda mitad de la gestación donde aparece la lesión endotelial y empiezan las manifestaciones clínicas.

Una revisión sistemática de Kuc et al¹⁵ indica que niveles bajos de proteína placentaria 13, PlGF y PAPP-A, y altos de inhibina A se asocian significativamente con el desarrollo de la preeclampsia. Las tasas de detección de los marcadores individuales, asumiendo un 10% de falsos positivos, en la predicción de la preeclampsia de inicio precoz oscilaron del 22% al 83%. Las tasas de detección combinando marcadores múltiples variaron del 38% al 100%. Por lo tanto, una combinación de múltiples marcadores produce mejores tasas de detección y es un método prometedor para identificar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia.

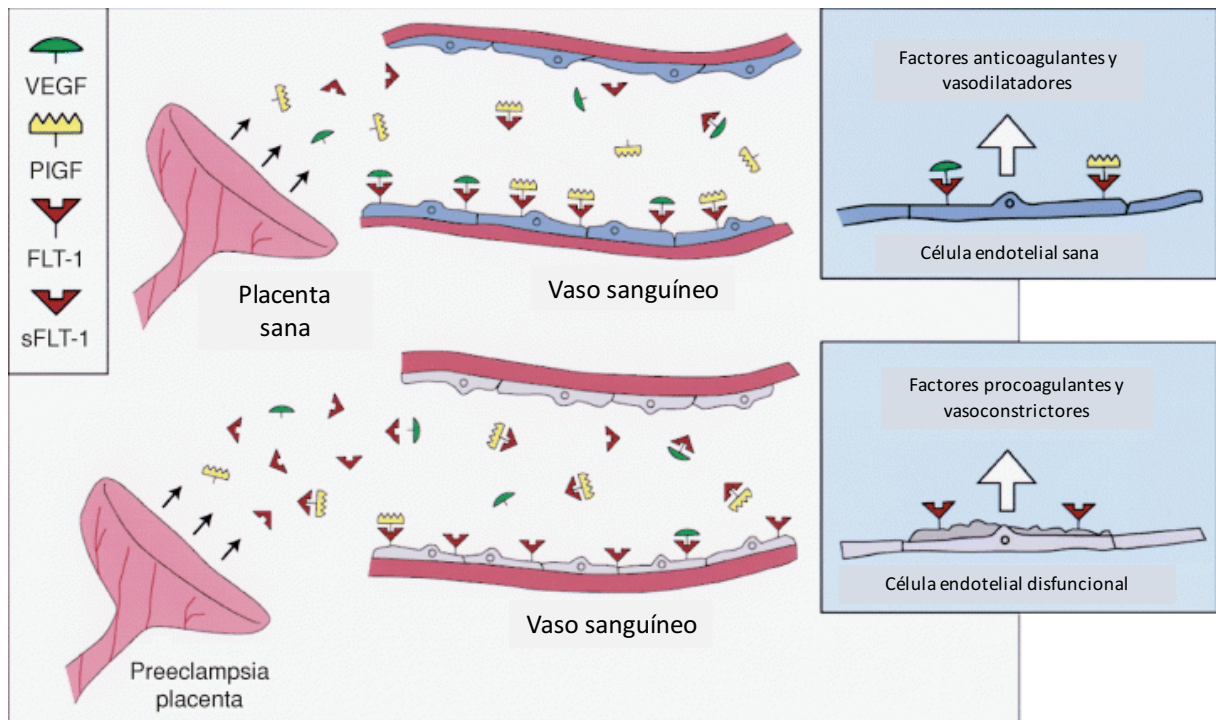


Figura 4. Las sustancias antiangiogénicas (sFlt-1) causa disfunción endotelial al competir con el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF). En el embarazo normal, la placenta produce concentraciones modestas de VEGF, PlGF y soluble Flt-1. En la preeclampsia, el exceso de sFlt-1 placentario se une al VEGF circulante y al PlGF e impide su interacción con la superficie de las células endoteliales de los receptores. (Imagen tomada de: Romero Cardiel MA, Orós López D, Fabre González E. Estados hipertensivos del embarazo. En: González Merlo J, Laila Vicens JM, Fabre González E, González Bosquet E. Obstetricia (6ª edición) Elsevier Mason: Barcelona. Pp 370-395.).

1.2.1.3 CRECIMIENTO FETAL

El crecimiento fetal parece ser menor cuando existen niveles bajos de PAPP-A, lo que se traduce clínicamente en el nacimiento de fetos pequeños para la edad gestacional (PEG) y de bajo peso. Hasta hace 20 años se pensaba que el crecimiento en la primera mitad de la gestación dependía únicamente de factores genéticos¹⁶. Hoy en día se reconoce la importancia que tiene el adecuado desarrollo placentario durante el primer trimestre de la gestación. Los niveles bajos de PAPP-A en suero materno durante el primer trimestre de la gestación se han relacionado con bajo peso al nacer y fetos pequeños para la edad por las mismas causas fisiopatológicas que la preeclampsia. Poon et al¹⁷ observaron que la capacidad predictiva de los niveles séricos maternos bajos de PAPP-A baja en el primer trimestre de la

gestación para el feto pequeño para edad gestacional era del 34%, aumentando al 37% al combinar la PAPP-A con la β -HCG y la TN.

1.2.1.4 DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional (DG) como aquella diabetes mellitus diagnosticada en el embarazo en una mujer no diabética antes de la gestación y que desaparece tras finalizar el embarazo¹⁸. La asociación entre DG y niveles bajos de PAPP-A es discutida

Se estima que la prevalencia de la diabetes gestacional en España es alrededor del 10%¹⁹. Desde el punto de vista clínico es importante identificar a las mujeres con alto riesgo de desarrollar una DG para intentar reducir su incidencia y mejorar los resultados perinatales. El primer trimestre del embarazo ha sido el foco de investigación sobre la identificación de factores de riesgo de desarrollo de DG. Los factores de riesgo considerados incluyen: antecedentes familiares de diabetes, edad materna avanzada, índice de masa corporal (IMC) elevado y antecedente de DG y/o macrosomía fetal en un embarazo anterior²⁰.

Wells et al²¹ encuentran diferencias significativas en los niveles séricos de PAPP-A entre las gestantes con y sin DG. Su investigación tenía como objetivo demostrar si la PAPP-A podría ser un predictor de DMG. Cuantificaron en suero los niveles de PAPP-A de 1.664 gestantes entre la 11ª y 14ª semanas. Concluyeron que el descenso de PAPP-A fue proporcional a la intensidad de la alteración metabólica, con niveles progresivamente más bajos a lo largo del espectro de la normoglicemia, DG tardía y DG precoz.

En cambio, otros estudios no encuentran diferencias en los valores de PAPP-A entre las gestantes que desarrollan DG y las que no. Savidou et al²² realizaron un estudio retrospectivo que incluía 194 mujeres con diabetes tipo 1, 122 mujeres con diabetes tipo 2, 779 mujeres que desarrollaron una DG y 41.007 controles no diabéticos. No encontraron diferencias significativas en los niveles de PAPP-A y de β -HCG entre ninguno de los grupos, a excepción de los niveles de PAPP-A entre las gestantes diabéticas tipo 2 y las no diabéticas.

Tabla 1. Publicaciones sobre la relación entre la diabetes gestacional y PAPP-A. DMG: Diabetes mellitus gestacional (* P<0,05 comparación entre casos y controles).

Autores	Número		PAPP-A en sangre materna (MoM)	
	DMG	Control	DMG	Control
Lovati ²³ (2013)	307	366	0,9 ± 0,6 *	1,3 ± 0,6
Beneventi ²⁴ (2011)	288	288	0,7 (0,5-1,2) *	1,2 (0,8-1,6)
Wells ²¹ (2015)	364	1282	Tardía 0,94 (0,63-1,31) *	1,00 (0,68-1,40)
			Precoz 0,79 (0,51-1,28) *	
Syngelaki ²⁵ (2015)	787	304.438	0,95 (0,91-0,99) *	1,00 (0,99-1,01)
Savvidou ²² (2012)	779	41.007	0,94 (0,65-1,39)	1,00 (0,68-1,42)
Husselein ²⁶ (2012)	72	216	1,17 ± 0,71*	1,13 ± 0,58
Spencer ²⁷ (2013)	870	6.559	0,91*	1,00
Beneventi ²⁸ (2014)	112	112	1,06 ± 0,59*	1,22 ± 0,64
Cheuk ²⁹ (2016)	169	351	0,97 (0,65-0,32)	0,99 (0,64-1,44)

1.2.2 NIVELES ALTOS DE PROTEÍNA A PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO

1.2.2.1 MACROSOMÍA FETAL

No existe acuerdo en la literatura sobre el significado de los niveles altos de PAPP-A en relación con la evolución de la gestación. Cuckle et al³⁰ en 2003 realizaron un estudio multicéntrico descriptivo retrospectivo sobre el resultado perinatal de las gestantes con niveles de PAPP-A > 5 MoM (79 embarazos de 46.776 gestaciones estudiadas). Llegaron a la conclusión de que las mujeres con niveles extremadamente altos de PAPP-A tienen un resultado del embarazo

similar a las que tienen niveles normales, siempre que los demás marcadores bioquímicos y ecográficos sean normales.

Sin embargo, estudios más recientes relacionan los niveles altos de PAPP-A con la macrosomía fetal, entendiendo como tal al nacido cuyo peso se encuentra por encima del percentil 90 para la edad gestacional³¹, aunque de forma clásica se han utilizado criterios como peso al nacer mayor de 4.000 g, a 4.500 g e incluso a 5.000 g³².

Tul et al³³ realizaron un análisis retrospectivo sobre 1.136 gestaciones simples y observaron que los valores de PAPP-A fueron significativamente mayores en las mujeres que tuvieron un nacido macrosómico (1,12 MoM en los casos frente a 1,01 MoM en los controles; $p=0,036$). A una conclusión similar llegan Poon et al¹⁷, al igual que Peterson y Siham³⁴ que también informan de una asociación entre niveles maternos de PAPP-A \geq al 90 percentil para la edad gestacional y la macrosomía fetal. Sin embargo, otros autores, como Goetizenger et al³⁵ informan de la ausencia de significación estadística entre los niveles de PAPP-A y los fetos macrosómicos, aunque destacan que existe una tendencia a una menor incidencia de feto macrosómico cuando los valores de PAPP-A son \leq al percentil 10.

La estrecha relación existente entre macrosomía fetal y diabetes materna es bien conocida. El peso al nacer es el resultado de la interacción entre madre, placenta y feto durante la vida intrauterina. La macrosomía y la visceromegalia selectiva son las características más frecuentes de los nacidos de madres diabéticas. La macrosomía se caracteriza por aumento del tejido graso, incremento de la masa muscular y organomegalia, sin incremento del tamaño de la masa cerebral. La hiperglucemia de la gestante diabética al atravesar la placenta, produce en el feto estimulación del páncreas causando hiperplasia de los islotes de Langerhans e hiperinsulinismo. La glucosa atraviesa la barrera placentaria con facilidad y no así la insulina (figura 5). La macrosomía es secundaria a la actividad de la insulina fetal, la cual es la hormona de crecimiento intrauterino de mayor importancia³⁶.

Los niños de madres con diabetes que nacen prematuramente son más propensos a desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria y otros problemas asociados con la prematuridad. De igual modo, los niños hiperinsulinémicos desarrollan más hipoglucemias en

el periodo neonatal precoz, cuando son privados bruscamente, al cortar el cordón umbilical, del aporte de glucosa materna y todavía tienen altas concentraciones de insulina circulante. No obstante, autores como Barber³² et al encontraron que el 80% de los nacidos macrosómicos son de madres no diabéticas.

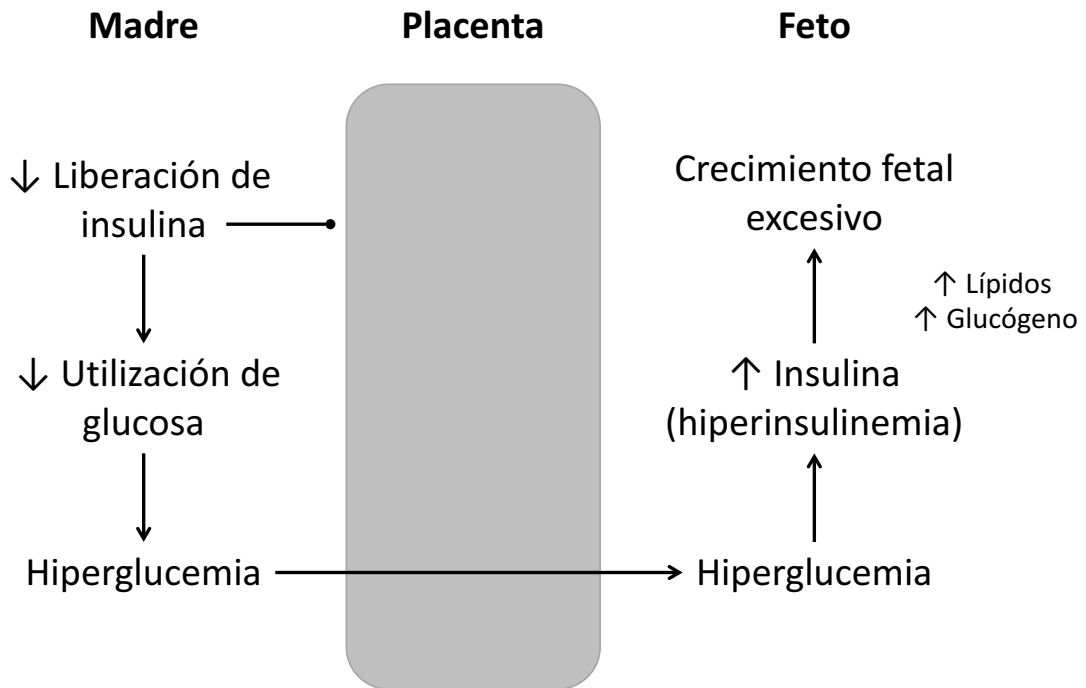


Figura 5. Consecuencias de la hiperglucemia materna sobre el feto.

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN

El cribado combinado de las cromosopatías fetales del primer trimestre del embarazo incluye la determinación de PAPP-A en sangre materna. Algunas observaciones indican que esta proteína puede ser usada como marcador precoz del resultado perinatal adverso.

2.2 HIPÓTESIS PRINCIPAL

- Los niveles en sangre materna de la PAPP-A en el primer trimestre de la gestación predicen resultados adversos del embarazo.

2.3 HIPÓTESIS SECUNDARIAS

- Los niveles en sangre materna de la PAPP-A en el primer trimestre de la gestación son menores en las embarazadas que desarrollarán en su embarazo gestación una preeclampsia y/o tendrán un parto pretérmino o un feto pequeño para la edad gestacional.
- Los niveles en sangre materna de la PAPP-A en el primer trimestre de la gestación son mayores en las mujeres que desarrollarán en su embarazo una diabetes gestacional o tendrán un feto con macrosomía.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la asociación entre valores extremadamente altos o bajos de proteína A asociada al embarazo en el cribado bioquímico del primer trimestre del embarazo y el resultado perinatal.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la capacidad predictiva para el resultado perinatal adverso de los valores maternos bajos de PAPP-A en el primer trimestre de la gestación.
- Evaluar la capacidad predictiva para el resultado perinatal adverso de los valores maternos altos de PAPP-A en el primer trimestre de la gestación.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1.1 DESCRIPCIÓN

Estudio de cohortes retrospectivo de todos los cribados bioquímicos de cromosomopatías del primer trimestre del embarazo realizados desde septiembre del 2008 hasta marzo del 2017 en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCULB). El estudio se ha realizado con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y de la Dirección del HCULB (ver anexos).

4.1.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Gestaciones simples.
- Cribado bioquímico del primer trimestre del embarazo cuantificado en el HCULB.
- Resultados obstétricos del embarazo conocidos.

Los criterios de exclusión en el estudio fueron los siguientes:

- Gestantes sin datos sociodemográficos.
- Gestaciones múltiples.
- Gestación portadora de un feto con alteraciones cromosómicas.
- Gestantes simples de las que se no conocía la evolución y/o los resultados del embarazo.

4.1.1.3 VARIABLES DE ESTUDIO

A partir de los registros clínicos del HCULB de Zaragoza se obtuvo información sobre las siguientes variables:

Datos epidemiológicos descriptivos

- **Edad materna:** edad de la madre en la fecha probable del parto.
- **Gestaciones previas:** número de embarazos previos con independencia de su evolución y resultado.
- **Índice de masa corporal(IMC):** medida de asociación entre la masa y la talla. Se calcula a partir de la fórmula: $\text{peso(kg)}/\text{talla(m}^2\text{)}$.
- **Grupo étnico:** de acuerdo con la raza, por su influencia en los marcadores bioquímicos.

Datos del cribado del primer trimestre de la gestación (11-13⁶ semanas de gestación)

- **Translucencia nucal fetal ecográfica:** medida ecográfica del engrosamiento del pliegue de la nuca, cuyos múltiplos de la mediana se calculan según la distribución de la edad de la gestación.
- **Nivel sérico materno de PAPP-A:** el nivel sérico materno de PAPP-A se cuantificó mediante fluoroinmunoensayo en fase sólida en mU/L en el autoanalizador DELFIA_Xpress (PerkinElmer®) y calculado los MoM en el software LifeCycle v4.0. En aquellos casos que la concentración de PAPP-A fue superior a 10.000 mU/L, se realizó una dilución 1:10 con la disolución de lavado.
- **Nivel sérico materno de β -HCG:** el nivel sérico materno de β -HCG se cuantificó mediante fluoroinmunoensayo en fase sólida en mU/L en el autoanalizador DELFIA_Xpress (PerkinElmer®) y calculado los MoM en el software LifeCycle v4.0.

Resultados materno-fetales adversos

- **Anomalías congénitas:** anomalías estructurales o funcionales, incluidos trastornos metabólicos, que están presentes desde el momento del nacimiento y que han sido diagnosticadas prenatal o neonatalmente.
- **Aborto espontáneo:** finalización espontánea de la gestación antes de la viabilidad fetal (24 semanas).

- **Alteraciones en el metabolismo de la glucosa:** diagnosticada a través del programa de cribado en dos pasos con la utilización de la prueba de O'Sullivan, seguida en su caso del test oral de tolerancia a la glucosa con 100 gramos, estableciéndose el diagnóstico de diabetes gestacional e intolerancia a la glucosa según los criterios habituales.
- **Nacido pretérmino:** nacimiento antes del fin de la 37ª semana completa de embarazo, clasificados en: **prematuros** extremos (de 22 a menos de 28 semanas), muy prematuros (de 28 a menos de 32 semanas) y prematuros moderados a tardíos (de 32 a menos de 37 semanas).
- **Feto pequeño para la edad gestacional:** peso fetal estimado inferior al percentil 10 de normalidad para edad gestacional (EG).
- **Feto grande para la edad gestacional:** peso fetal estimado superior al percentil 90 de normalidad para edad gestacional.
- **Riesgo de pérdida del bienestar fetal intraparto:** de acuerdo con la interpretación del registro de la frecuencia cardíaca fetal y de las situaciones clínicas asociadas durante el parto, y en su caso la determinación del pH fetal intraparto.
- **Muerte fetal (nacido muerto):** es el producto del parto de un niño muerto. El parto de un niño muerto es la expulsión completa o la extracción de la madre de un feto que pesa 500 g o más, con independencia de la edad de la gestación, que, después de su separación de la madre, no respira ni presenta cualquier otra señal de vida.

Estado y características neonatales

- **Sexo:** masculino, femenino.
- **Peso al nacer:** primer peso del feto obtenido tras el nacimiento expresado en gramos.
- **Macrosomía:** nacido cuyo peso al nacer es \geq al percentil 90 para la edad gestacional.

- **Edad de la gestación al nacer:** duración de la gestación calculada desde el primer día del último período menstrual o con la corrección de la datación ecográfica realizada en el primer trimestre del embarazo, expresada en semanas o en días completos.
- **Apgar:** en función de la puntuación obtenida en el test de Apgar al primer y quinto minuto de vida: 1) Buen estado al nacer puntuación de Apgar de 7 a 10, 2) Depresión moderada puntuación de Apgar de 4 a 6, y 3) Depresión grave al nacer: puntuación de Apgar de 0 a 3.
- **pH arteria umbilical al nacer:** determinación del pH fetal en sangre del cordón umbilical tras el nacimiento. Se considera manifestación de una asfixia fetal grave un pH inferior a 7,00.
- **Muerte neonatal:** muerte de un nacido vivo durante los primeros 28 días completos de vida.

4.1.1.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores de los marcadores bioquímicos y ecográficos con una distribución Gaussiana son variables continuas que varían habitualmente con el tiempo de gestación y en casos determinados, con factores maternos (peso, etnia, etc.) o del propio embarazo (ganancia de peso, edad gestacional, etc.). Para independizar las concentraciones de los marcadores bioquímicos del momento del embarazo, en que se efectúa la determinación, y para que la distribución sea Gaussiana, deben transformarse en múltiplos de la mediana (MoM).

Es muy importante que cada laboratorio calcule sus propias medianas para cada semana de gestación, para cada marcador y para la población que habitualmente atiende, y que, periódicamente, las actualice. Los MoM de cada marcador, se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana poblacional, para la edad gestacional expresada en días. Si el cálculo de las medianas y la conversión a MoM de un marcador determinado, se ha realizado correctamente, la mediana de los MoM para una muestra amplia de gestantes debe ser igual a 1. Los MoM de los marcadores bioquímicos, además de la corrección previa por el peso de la embarazada, deben ser corregidos para las características

propias de cada gestante, como mínimo, en lo relativo a la raza, consumo de tabaco y diabetes insulino dependiente, a partir de los factores de corrección calculados por el propio centro.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software SPSS versión 20.0:

- Las variables fueron descritas utilizando medidas descriptivas como frecuencia, porcentajes, mínimos, máximos, percentiles, medianas y rango intercuartílico múltiplos de la mediana, medias, intervalos de confianza al 95% y desviaciones estándar, según sea el caso.
- El análisis de las variables que tomen valores cuantitativos se realizó aplicando el test de la t de Student para muestras independientes o el análisis de varianza si se cumple la hipótesis de normalidad. Si no se cumple se utilizaron pruebas no paramétricas como la de U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis. El análisis de regresión se utilizó para estudiar si existe una relación entre las variables cuantitativas y para conocer la fuerza de la relación se utilizó el coeficiente de correlación.
- El análisis de las variables que tomen valores cualitativos se aplicó el test Chi-cuadrado considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.
- Para analizar la capacidad predictiva del marcador se estudió la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo sobre el resultado perinatal objeto de análisis.

5 RESULTADOS

De los 17.118 cribados bioquímicos del primer trimestre del embarazo efectuados durante el periodo de estudio, 16.698 fueron en gestaciones simples. En el momento de realizar este estudio se disponía de información tanto del resultado del embarazo como de los resultados del cribado bioquímico de 9.893 gestantes simples. Sobre esta muestra se calcularon los percentiles de la distribución de los valores séricos maternos de PAPP-A (figura 6) y dividimos a la población de estudio según los percentiles obtenidos (figura 7).

- Grupo 1: 510 gestantes con concentraciones de PAPP-A en sangre materna más bajas (\leq percentil 5 – p5).
- Grupo 2: 8.888 gestantes con PAPP-A en sangre materna entre el 5 y 95 percentil (90% central de la muestra).
- Grupo 3: 494 gestantes con niveles de PAPP-A en sangre materna más altos (\geq percentil 95 – p95).

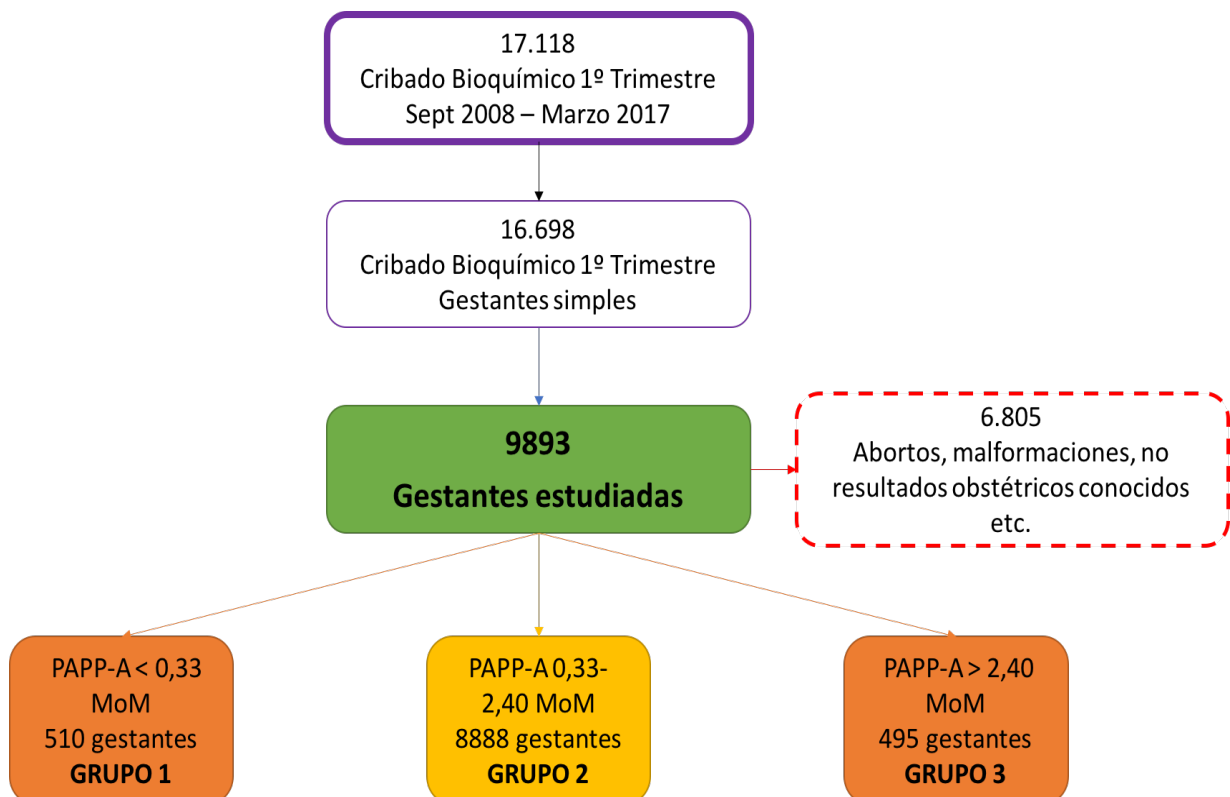


Figura 6. Resumen de la población objeto de estudio.

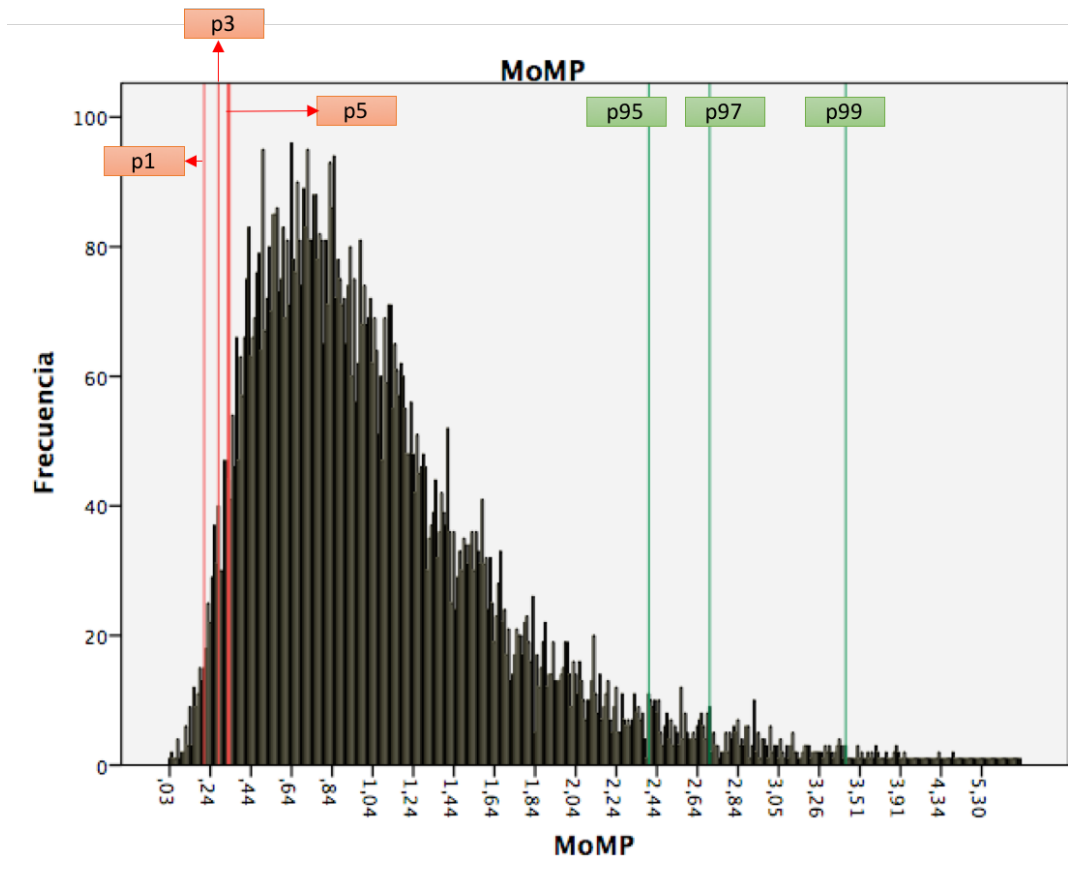


Figura 7. Distribución por percentiles de los niveles séricos maternos de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo (n=9,893).

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Los resultados de las variables sociodemográficas se presentan en la tabla 2, destacando las siguientes observaciones:

- No existen diferencias significativas entre los grupos según el nivel sérico materno de PAPP-A en el cribado bioquímico del primer trimestre en la edad materna al parto, la edad gestacional en el momento de la extracción de sangre para el cribado, magnitud de la translucencia nuchal y antecedente de aborto y cesárea.

- Los niveles de β -HCG sérica materna en el cribado bioquímico del primer trimestre son más altos cuando lo son los de PAPP-A (0,94 MoM en el grupo con PAPP-A \leq percentil 5, 1,17 MoM en el grupo intermedio y 1,52 MoM en el grupo con niveles más altos de PAPP-A; $p < 0,001$).

Tabla 2: Datos sociodemográficos de la población de estudio.

Variable	PAPP-A \leq p5	PAPP-A p5-p90	PAPP-A \geq p95	P
Edad materna al parto (años)	32,13 \pm 5,30	32,13 \pm 5,10	32,43 \pm 4,85	0,450
Edad gestacional al cribado (semanas)	10,23 \pm 0,86	10,61 \pm 0,71	10,61 \pm 0,92	0,697
Translucencia nucal (MoM)	1,51 \pm 0,37	1,52 \pm 0,36	1,52 \pm 0,34	0,684
β -HCG (MoM)	0,94 \pm 0,62	1,17 \pm 0,79	1,52 \pm 0,97	< 0,001
Antecedente de aborto				0,351
0	286 (69,6%)	4.951 (68,6%)	245 (61,4%)	
\geq 1	25 (30,4%)	2.260 (31,4%)	154 (38,6%)	
Paridad				< 0,001
0	265 (62,4%)	4.457 (60,3%)	252 (63,3%)	
\geq 1	160 (37,6%)	2.935 (39,7%)	143 (36,7%)	
Antecedente de cesárea				0,826
0	346 (88,3%)	6.137 (89,5%)	327 (87,2%)	
\geq 1	46 (11,7%)	719 (10,5%)	48 (12,8%)	

5.2 RESULTADO PERINATAL

Los resultados obtenidos son (tabla 3):

- **Edad gestacional al parto:** existen diferencias significativas en los niveles séricos de PAPP-A entre los tres grupos ($p < 0,001$), siendo menor (270,6 \pm 18 días) en el grupo con PAPP-A baja \leq p5 y mayor (277,7 \pm 11 días) aquel con \geq p95. La incidencia de **nacidos pretérmino** fue mayor cuando los niveles de PAPP-A eran bajos que cuando eran altos (14,5% frente a 3,2%; $p < 0,001$). También existen diferencias cuando se estudia la incidencia de **gestaciones prolongadas**, aunque en sentido inverso ya que es mayor

cuando los niveles de PAPP-A son altos que cuando son bajos (16,7% frente a 12,9%; $p < 0,005$).

- **Muerte perinatal:** ocurrieron 31 muertes perinatales en las 9.893 gestaciones estudiadas. La tasa más alta de mortalidad perinatal se observa en el grupo con PAPP-A más baja (6 muertes perinatales). En el grupo central sucedieron 24 muertes, y ninguna en el grupo con PAPP-A más alta. En el análisis estadístico se encuentran diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,001$).
- **Peso al nacer:** el peso medio al nacer de los nacidos en el grupo con PAPP-A bajas fue 2.985 ± 685 g, en el grupo con valores intermedio de 3.252 ± 519 g y en el grupo con niveles más altos de 3.321 ± 495 g, existiendo diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,001$). La incidencia de nacidos **pequeños para la edad gestacional** fue mayor en el grupo con PAPP-A bajas que en aquellos nacidos de gestantes con PAPP-A altas (15,3% frente a 6,3%; $p < 0,001$). No se han observado diferencias entre los grupos en la incidencia de **macrosomía** ($p = 0,055$), aunque si existe una tendencia lineal ascendente de menor a mayor concentración de PAPP-A ($p < 0,040$).
- **Depresión neonatal:** la incidencia de puntuación de Apgar al quinto minuto inferior a 7 es mayor en el grupo con niveles más bajas de PAPP-A (1,8%) ($p = 0,001$).
- **Peso placenta:** Este dato no estuvo recogido en los registros de 4.581 gestantes. En las 4.402 gestaciones de las que se dispone información, el peso medio de la placenta fue 566 ± 134 gramos para el grupo con PAPP-A baja y de 638 ± 143 para el grupo con PAPP-A altas, encontrando diferencias significativas entre grupos ($p < 0,001$).
- **Preeclampsia:** La incidencia de preeclampsia fue mayor en las gestaciones con niveles bajos de PAPP-A en el cribado del primer trimestre que en aquellas con niveles más altos (1,56% frente a 0,6%; $p < 0,001$).
- **Trastorno en el metabolismo de los glúcidos:** Un total de 1.059 gestantes (10,7%) desarrollaron un trastorno en el metabolismo de los glúcidos durante la gestación, 68 (6,4%) formaban parte del grupo con niveles bajos de PAPP-A, 942 (88,9%) en el grupo

con valores intermedios y 49 (4,7%) del grupo con niveles más altos, no existiendo diferencias significativas entre ellos ($p=0,127$) aunque si una tendencia de cuando menor era el nivel de PAPP-A mayor era la incidencia de alteraciones del metabolismo de los glúcidos. Subdividiendo los trastornos en: intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus gestacional tampoco encontramos diferencias significativas entre grupos ($p=0,275$) aunque si la misma tendencia.

- No encontramos diferencias significativas en la incidencia de desgarro perineal de 3º y 4º grado, de cesárea y de $pH < 7,1$.

Tabla 3: Resultado perinatal de la población de estudio.				
Variable	PAPP-A \leq p5	PAPP-A p5-p90	PAPP-A \geq p95	P
Edad gestacional al nacer (días)	270,6 \pm 18	276,1 \pm 13	277,7 \pm 11	< 0,001
Pretérmino	74 (14,5%)	473 (5,3%)	16 (3,2%)	< 0,001
Prolongado	166 (12,9%)	1.484 (16,7%)	102 (20,6%)	0,005
Muerte perinatal	6 (1,2%)	25 (0,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Peso al nacer (gramos)	2.985 \pm 685	3.252 \pm 519	3321 \pm 495	< 0,001
Pequeño para la edad	78 (15,3%)	527 (5,9%)	628 (6,3%)	< 0,001
Macrosomía	42 (8,2%)	1.033 (11,6%)	61 (12,3%)	0,055*
Desgarro perineal 3º-4º grado	5 (1,0%)	219 (2,5%)	9 (1,8%)	0,072
Peso de la placenta (gramos)	566 \pm 134	604 \pm 126	638 \pm 143	< 0,001
Cesárea	130 (25,5%)	1.909 (21,5%)	107 (21,65)	0,102
Apgar al 5º minuto < 7	9 (1,8%)	49 (0,6%)	0 (0,0%)	0,001
$pH < 7,1$	22 (4,4%)	302 (3,6%)	10 (2,3%)	0,202
Preeclampsia	20 (3,9%)	130 (1,5%)	3 (0,6%)	< 0,001
Trastorno metabolismo de la glucosa	68 (13,3%)	942 (10,6%)	49 (9,9%)	0,127
Intolerancia a la glucosa	33 (6,5%)	434 (4,9%)	26 (5,3%)	0,275
Diabetes gestacional	35 (6,9%)	508 (5,7%)	23 (4,6%)	0,073

Estudiamos la capacidad diagnóstica de la PAPP-A en suero materno en el primer trimestre sobre los eventos adversos en el embarazo, Calculamos la especificidad, la sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los niveles de PAPP-A en el cribado del primer trimestre sobre el resultado del embarazo.				
Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PAPP ≤ 5 percentil				
Pequeño para la edad gestacional	95,3	12,4	94,1	15,3
Preeclampsia	95,0	13,1	98,6	3,9
Trastorno metabolismo de la glucosa	95,0	6,4	89,4	13,3
Parto pretérmino	95,3	13,1	94,8	14,5
PAPP ≥ 95 percentil				
Macrosomía	93,2	7,0	88,5	11,9
Embarazo prolongado	93,3	7,1	83,4	17,4

6 DISCUSIÓN

El cribado combinado del primer trimestre que combina datos ecográficos y marcadores bioquímicos (β -HCG y PAPP-A) aporta un método de tamizaje no invasivo muy efectivo para el diagnóstico precoz de las cromosopatías. Un número creciente de estudios relaciona niveles maternos de PAPP-A baja y, en menor medida, de β -HCG, con malos resultados obstétricos^{11,15,21}. A partir de esta teoría, se está estudiando actualmente si estas proteínas podrían servir también como marcadores precoces de determinadas patologías obstétricas.

Nuestro estudio se ha centrado en estudiar y clasificar a las gestantes según sus valores extremadamente altos o bajos de PAPP-A en suero materno en el cribado bioquímico del primer trimestre y analizar la evolución y el resultado del embarazo.

La PAPP-A es una hormona placentaria cuyos niveles se incrementan en la circulación de las mujeres gestantes y que se ha demostrado ser útil como marcador bioquímico de las cromosopatías fetales. Hasta 1999 la función de la PAPP-A era desconocida, año en el que Overgaard et al³⁷ demostraron su actividad proteasa del IGFBP-4 (factor crecimiento insulin-like unido a la proteína 4). La regulación de la biodisponibilidad de los IGF en la superficie celular se muestra esquemáticamente en la figura 8: cuando los IGF están unidos a los BP-4 no pueden interaccionar con su receptor de superficie; Sin embargo, cuando la PAPP-A fragmenta dicho complejo, los IGF se liberan, permitiendo su unión con los receptores celulares. Los IGF promueven localmente la mitosis y la diferenciación, y son de especial relevancia tanto en la embriogénesis como en la regulación del crecimiento fetal y placentario. Los niveles de PAPP-A materno puede que reflejen los niveles locales de PAPP-A y la disponibilidad de IGF.

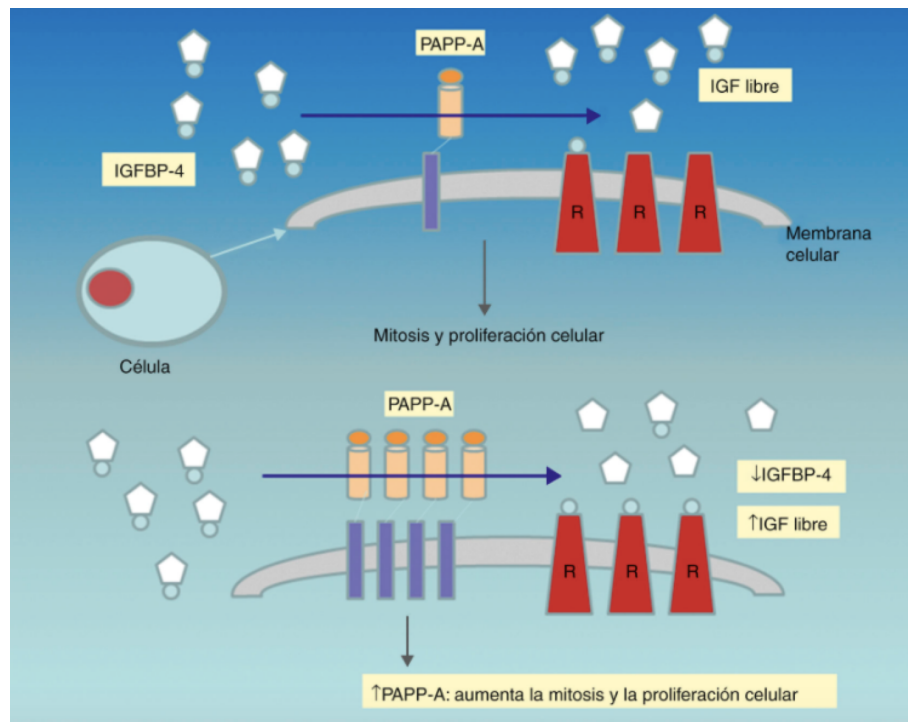


Figura 8. Mecanismo proteolítico de la PAPP-A. (Imagen tomada: Álvarez E, Vázquez M, Castro L, Alves MT. Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. Clin Invest Ginecol Obstet. 2014;41(3):112-121).

Por lo tanto, parece lógico pensar que niveles bajos de PAPP-A se asocien con bajos niveles de IGF y con un escaso crecimiento fetal y placentario. Mientras que elevados niveles de PAPP-A se relacionen con excesivos niveles de IGF y con un crecimiento fetal y placentario excesivo.

En nuestra serie el **peso medio** de los nacidos fue de 3.241 gramos, siendo menor (2.985 g) en el grupo con valores de PAPP-A más bajos que en aquel con los valores de más altos (2.985 g frente a 3.321 g), siendo de 3.252 g en el grupo intermedio ($p < 0,001$) (figura 9).

Definimos la **macrosomía** fetal cuando el peso del nacido es \geq al 90 percentil para la edad gestacional. Con este criterio la incidencia de macrosomía fue del 11,4% de los nacidos. En cambio, si hubiéramos definido macrosomía como nacidos con peso mayor a 4.000 o 5.000 gramos, la incidencia hubiera descendido al 5,7% y 0,02% respectivamente. Hemos obtenido resultados similares a Goetizenger et al³⁵, sin observar diferencias significativas en la incidencia de macrosomía entre los grupos de estudio (tabla 3) aunque si se existe una

tendencia lineal al aumento de los nacidos macrosómicos conforme aumentan los valores de PAPP-A en suero materno (grupo $\leq p5$, 8,2%, grupo $p5-95$ 11,6% y grupo $\geq p95$ 12,3%).

Con los nacidos **pequeño para edad gestacional** hemos encontrado la relación inversa. El 15,3% de los nacidos de gestantes con valores de PAPP-A $\leq p5$ fueron PEG, frente al 6,3% del grupo $\geq p95$ con una significación $p < 0,001$. Ong et al³⁸ encuentran una relación similar entre PEG y PAPP-A (0,97 MoM en los PEG frente a 1,05 MoM en los controles; $p = 0,05$). Los mismos resultados aportan los trabajos de Cowans y Spencer³⁹ al estudiar la relación de la PAPP-A con el peso del nacido. Encontraron valores de PAPP-A menores en las madres de nacidos de bajo peso (0,87 frente a 1,06 MoM en los controles; $p < 0,001$) y tampoco encontraron diferencias en relación con la macrosomía fetal.

En nuestro estudio hemos obtenido resultados equivalentes a los descritos por la literatura sobre la relación inversa entre la incidencia de nacidos PEG y los niveles en sangre materna de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo. En cambio, aunque parece existir una tendencia ascendente, mayores niveles de PAPP-A en la sangre de las madres de nacidos con macrosomía, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La sensibilidad y la especificidad de los niveles bajos de PAPP-A en suero materno ($< 0,33$ MoM o $\leq p5$) sobre el nacimiento de fetos pequeños pequeño para la edad gestacional fueron 95,3% y 12,4% respectivamente, y de los niveles altos de la PAPP-A ($> 2,40$ MoM o $> p95$) sobre el nacimiento de fetos con macrosomía de 93,2% y 7,0% respectivamente. Es decir, la PAPP-A es un marcador muy sensible (un nivel de falsos negativos bajo) pero muy poco específico (alta tasa de falsos positivos) para la predicción del peso del feto.

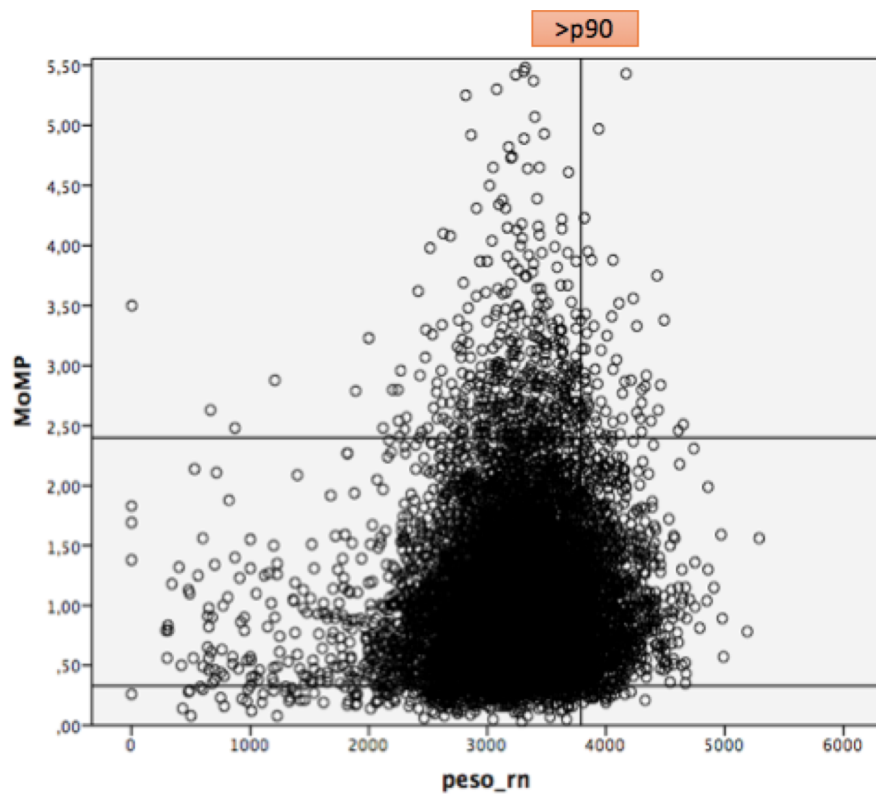


Figura 9. Relación entre el peso del recién nacido y la proteína A plasmática asociada al embarazo.

En nuestra serie asumimos una pérdida del 51% de datos de **peso de placenta**, al no estar registrada en la documentación clínica. El peso medio de los nacidos fue 3.241 gramos, por lo que el peso medio teórico de las placentas (relación 1:6) debía ser de unos 540 gramos (figura 10). Observamos que en las gestantes con niveles más bajos de PAPP-A el peso medio de la placenta es de 578,6 g frente a 662,5 g del grupo con PAPP-A más alta. Es decir, las gestantes con mayores niveles de PAPP-A en suero materno tienen placentas más grandes que el grupo con niveles de PAPP-A más bajos. Por lo que nuestros resultados apoyan la teoría de que a mayor valor de PAPP-A en suero materno mayor tamaño de la placenta, posiblemente mediado por un aumento de las concentraciones del IGF.

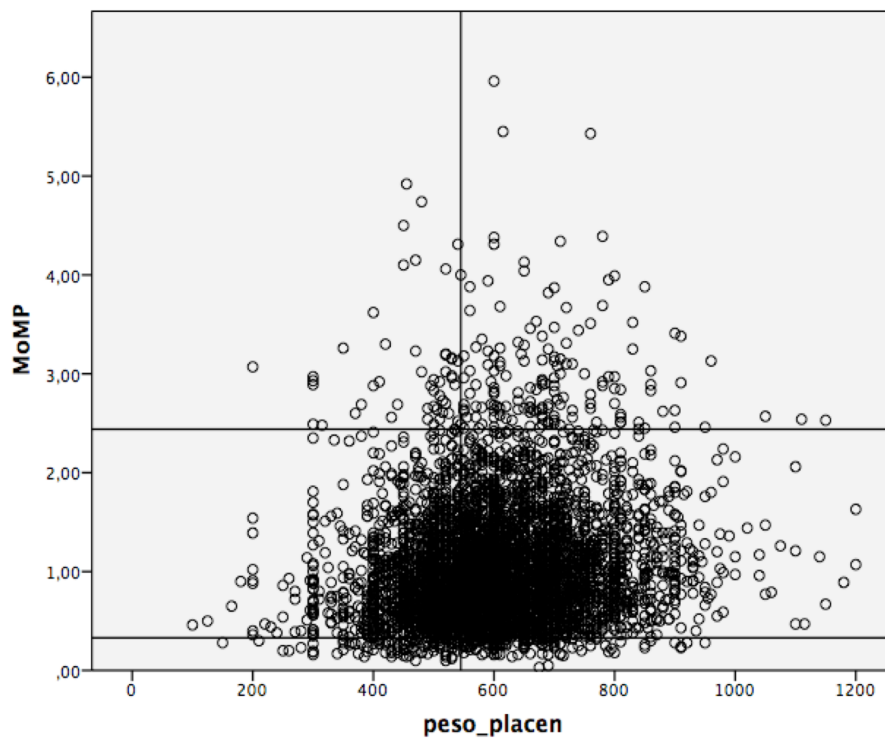


Figura 10. Relación entre el peso de la placenta y la proteína A plasmática asociada al embarazo.

El **nacido pretérmino** es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación. Krantz et al⁴⁰ definieron el percentil 5 de los niveles séricos maternos de PAPP-A en el cribado del primer trimestre en 0,44 MoM y observaron que valores inferiores se asocian con el parto pretérmino (OR 2,3 95%; IC 95% 1,1-4,7). En nuestra serie el grupo con niveles más bajos de PAPP-A (0,33 MoM) tiene una incidencia alta de nacimiento pretérmino (14,5%) frente 3,2% del grupo de gestantes con niveles más altos (figura 11). En la publicación ya citada de Cowans y Spencer³⁹ también se observó una asociación significativa entre niveles bajos de PAPP-A y el nacimiento pretérmino. Respecto a los **nacidos a término tardío** nuestra serie obtiene resultados similares a los de Peterson et al.³⁴ y Goetzinger et al³⁵ que indican su asociación con los niveles séricos maternos más altos de PAPP-A (p=0,005).

La capacidad diagnóstica en nuestra población de PAPP-A < 0,33 MoM para el nacimiento pretérmino es muy sensible (95,3%) pero poco específica (13,1%). Al igual que la capacidad diagnóstica de la PAPP-A >2,40 MoM para el nacimiento tras prolongación de la gestación (sensibilidad del 93,2% y especificidad del 7,0%).

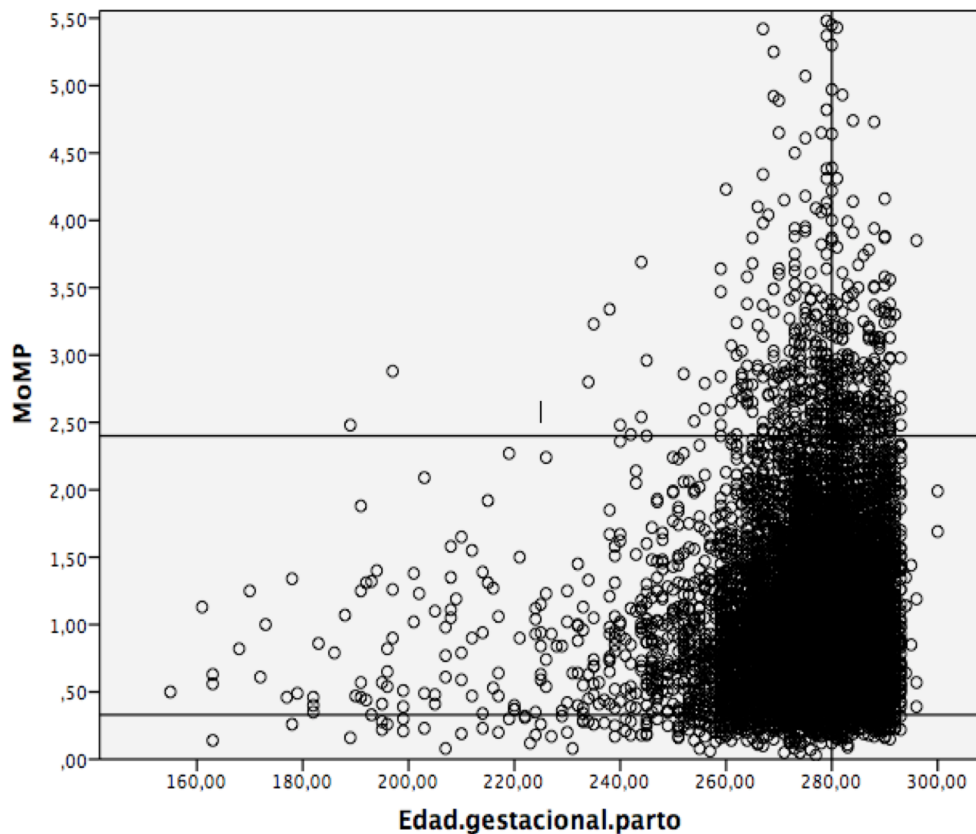


Figura 11. Edad gestacional al parto en función de los niveles séricos maternos de PAPP-A en el primer trimestre de la gestación.

Los nacidos pretérminos tienen tasas más altas de morbilidad que los nacidos a término por su inmadurez fisiológica y metabólica. En nuestra serie los casos de muerte fetal ocurrieron en las gestantes con valores de PAPP-A bajos, y estas mismas gestantes, son las que tienen gestaciones más cortas. Parece lógico pensar que en el grupo con niveles más bajos de PAPP-A en el que existe una mayor incidencia de resultados obstétricos adversos, ocurra una mayor tasa de cesáreas, de puntuación de Apgar baja al 5º minuto y de pH acidótico en sangre de la arteria umbilical en relación con el grupo de gestantes con valores altos de PAPP-A que tiene mejores resultados obstétricos. En el caso de la **cesárea** (25,5% en el grupo con PAPP-A bajas frente a 21,1% en las altas; $p < 0,102$) y **pH de la arteria umbilical $< 7,1$** (4,4% frente a 2,3%; $p = 0,202$) no existen diferencias significativas entre los grupos.

La puntuación en el **test de Apgar** describe el estado del neonato inmediatamente después del parto. Una puntuación baja indica que el nacido necesita asistencia. La puntuación de

Apgar inferior a 7 al quinto minuto de vida fue más frecuente en el grupo con PAPP-A más bajo en comparación con los niveles más altos (1,8% frente a 0,0%; $p=0,001$), lo que muestra el buen estado neonatal de los nacidos de gestantes con valores altos de PAPP-A.

La PAPP-A tiene la capacidad de ayudar a liberar IGF a partir de proteínas de unión para que sea libre de interactuar con su receptor celular⁴¹. Se cree que IGF juega un papel importante en la invasión de trofoblasto y, por lo tanto, en el desarrollo y vascularización de la placenta. Estos primeros acontecimientos en la formación de la placenta son fundamentales para el resultado del embarazo y cuando son anormales se asocian con un aborto espontáneo, trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo o parto prematuro entre otros.

La PAPP-A por sí misma no se ha demostrado todavía como un buen marcador de preeclampsia, pero hay multitud de estudios centrados en la actualidad en esta cuestión. Spencer et al⁴² afirman que niveles de PAPP-A inferiores a 0,4 MoM aumenta 3 o 4 veces el riesgo de desarrollar una preeclampsia. Otros estudios, prefieren la combinación de la PAPP-A con otros marcadores bioquímicos y ecográficos para la predicción de la preeclampsia. Noroña⁴³ afirma que la combinación de PAPP-A con la proteína plasmática 13 y el índice de pulsatilidad en la arteria umbilical tiene un valor predictivo en torno al 70% con una tasa de falsos positivos del 5%. En nuestra población, la incidencia de preeclampsia fue mayor en las gestantes con niveles bajos de PAPP-A que en las que tuvieron niveles altos (3,9% frente al 0,6%; $p<0,001$). Los niveles de PAPP-A inferior a 0,33 MoM tienen una sensibilidad del 95% y una especificidad del 13,1% para la predicción del desarrollo ulterior de una preeclampsia en el curso de la gestación. Observamos una alta sensibilidad, pero una baja especificidad. Un tema a estudiar es que probablemente combinando los valores de PAPP-A con otros marcadores como son el PIGF o la β -HCG podría mejorarse la especificidad, aunque este tema no era un objetivo del estudio aquí presentado

La asociación de **diabetes gestacional** y PAPP-A está en discusión. En la muestra estudiada, siguiendo los criterios de la ADA¹⁸ el 5,8% de las gestantes desarrollaron una DG. Por su parte, un 5% de las gestantes mostraron intolerancia a la glucosa (ITG). El grupo de investigación de Elisabetta Lovati²³ describió que las concentraciones bajas de PAPP-A en suero materno durante el primer trimestre de la gestación se asociaba fuertemente con el desarrollo

posterior de DMG. Kulaksizoglu et al⁴⁴, también observaron que los valores de PAPP-A en el primer trimestre eran menores en las embarazadas que desarrollan una DG que el grupo control. En cambio, Savviduo et al²², no encuentra diferencias significativas en los niveles de PAPP-A entre los embarazos que desarrollan DG y los que no. Según reflejamos, no hay resultados unánimes que apoyen de manera clara si niveles anormales de PAPP-A predicen la aparición ulterior de una DG. En nuestro trabajo, la comparación de los grupos de PAPP-A en el primer trimestre de embarazo entre gestantes con posterior desarrollo de DG o ITG no mostró diferencias significativas. Nuestra hipótesis inicial era que los valores elevados de PAPP-A podrían predecir aquellas gestantes que van a desarrollar después una DG, lo que no podemos demostrar ya que en nuestros resultados hay más casos de DG en las embarazadas con valores bajos de PAPP-A que con valores altos. Los niveles de PAPP-A $< 0,33$ MoM tienen una sensibilidad de 95% y una especificidad del 13,1% para predecir el desarrollo más adelante del embarazo de una alteración del metabolismo de la glucosa.

Respecto a las gestantes con valores extremadamente elevados de PAPP-A (PAPP-A $> 2,44$ MoM, o igual o superior al 95 percentil) encontramos que la mayoría de los embarazos con niveles altos en el primer trimestre del embarazo tienen, en general, un curso sin complicaciones.

Lo primero que nos planteamos a la hora de estudiar estos valores extremadamente altos, fue la posible interferencia en la cuantificación de PAPP-A. El kit DELFIA Xpress PAPP-A es un ensayo en fase sólida, fluorimétrico de dos sitios, basado en la técnica directa del sándwich, en la que dos anticuerpos monoclonales se dirigen contra dos determinantes antigénicos distintos del complejo PAPP-A/proMBP. Las muestras de sangre se hacen reaccionar con anticuerpos monoclonales inmovilizados específicos de PAPP-A y anticuerpos monoclonales marcados con europio. Estos anticuerpos marcados se dirigen contra epítomos antigénicos específicos distintos de los anticuerpos inmovilizados. El inductor DELFIA Inducer disocia los iones de europio del anticuerpo marcados en una solución donde estos forman con los componentes de dicha solución quelatos altamente fluorescente. A continuación, se mide la fluorescencia en cada pocillo. La fluorescencia producida en cada muestra es proporcional a la concentración de PAPP-A en la muestra (figura 12). La casa comercial, recomienda que si la

concentración de PAPP-A es mayor a 10.000 mU/L se diluyen la muestras en una proporción 1:10 con la solución del lavado. Todas nuestras muestras, fueron diluidas para evitar posibles errores y comprobadas, y volvieron a dar el mismo resultado.

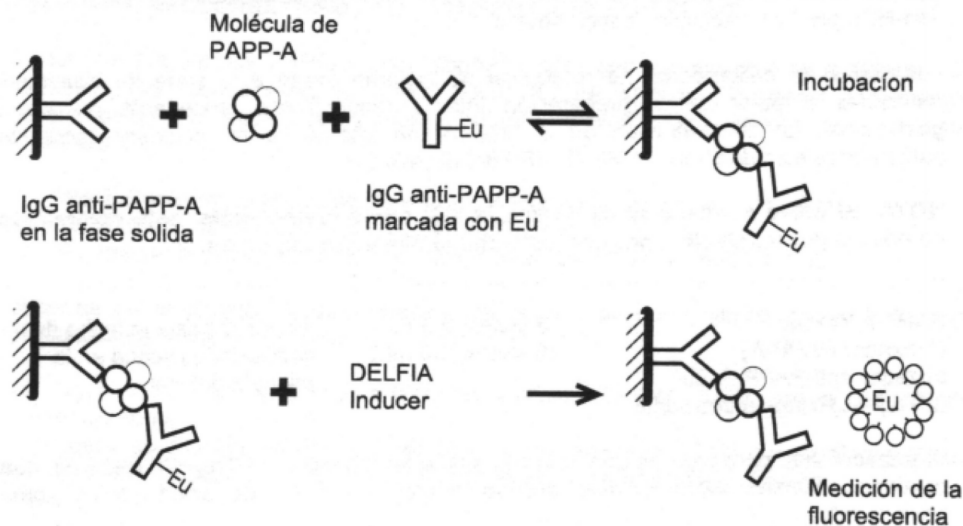


Figura 12. Fluoroinmunoensayo a tiempo resuelto.

Una de las limitaciones de este tipo de Inmunoensayo, son las posibles interferencias. En este caso en concreto, si las muestras contienen anticuerpos heterófilos puede producir resultados elevados falsos, incluso aunque se incluyan agentes bloqueantes específicos. Otras interferencias como fármacos (paracetamol o ácido acetilsalicílico), el grado de lipemia, hemolisis o ictericia, fueron estudiadas por la casa comercial y no encontraron interferencias significativas en las mediciones. Por lo que no podemos descartar, debido a la baja frecuencia de estos valores tan elevados (sobre todo aquellos >5 MoM), que se trate de una interferencia en la fase de cuantificación.

Hemos presentado los resultados de un estudio retrospectivo basado en los registros informáticos del laboratorio y del hospital, dándole un enfoque pragmático. Otra limitación importante es el no haber podido estudiar datos sociodemográficos como son el hábito del tabaco o la etnia de las gestantes, si bien es verdad estos datos si se han tenido en cuenta a la hora de calcular los MoM de la PAPP-A en el programa LifeCycle v4.0 pero no hemos podido rescatarlos.

7 CONCLUSIONES

1. Las gestantes que en el cribado bioquímico del primer trimestre tienen valores de PAPP-A en suero materno muy bajos ($< 0,33$ MoM) presentan más complicaciones a lo largo del embarazo.
2. Las gestantes que en el cribado bioquímico del primer trimestre tienen valores de PAPP-A en suero materno muy altos ($> 2,40$ MoM) no tienen un incremento de riesgo de complicaciones materno-fetales durante el embarazo.
3. Los niveles séricos maternos bajos ($< 0,33$ MoM) de PAPP-A en el primer trimestre de la gestación tienen una alta sensibilidad en la predicción de nacidos pequeños para edad gestacional, preeclampsia y nacido pretérmino.
4. Los niveles séricos maternos de PAPP-A en el primer trimestre de la gestación no son un marcador útil para predecir un trastorno del metabolismo de los glúcidos (intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus gestacional).
5. No encontramos una asociación significativa entre niveles séricos maternos de PAPP-A en el primer trimestre altos ($> 2,40$ MoM) y la incidencia de nacidos macrosómicos, aunque sí una tendencia a una mayor incidencia de macrosomía cuando los niveles de PAPP-A son muy altos.

8 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ardawi MS, Nasrat HA, Rouzi AA, Qari MH, Al-Qahtani MH, Abuzenadah AM. Maternal serum free-beta-chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A and fetal nuchal translucency thickness at 10-13(+6) weeks in relation to co-variables in pregnant Saudi women. *Prenat Diagn.* 2007 Apr;27(4):303-11.
- ² Wald N, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, Teisner B, Fuhrmann W. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ.* 1992 Jul 4;305(6844):28.
- ³ Macintosh MC, Chard T. Pregnancy associated plasma protein A in Down's syndrome. *BMJ.* 1992 Aug 15;305(6850):425.
- ⁴ Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening--A historical overview. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):12-22.
- ⁵ Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaidis KH. First trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):493-502.
- ⁶ Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974 Jan 15;118(2):223-36.
- ⁷ Zakiyanov O, Kalousová M, Kratochvilová M, Kříha V, Zima T, Tesar V. Determinants of circulating matrix metalloproteinase-2 and pregnancy-associated plasma protein-A in patients with chronic kidney disease. *Clin Lab.* 2012;58(5-6):471-80.
- ⁸ Zhang Z, Dai H, Yu Y, Yang J, Chen J, Wu L. Elevated pregnancy-associated plasma protein A predicts myocardial dysfunction and death in severe sepsis. *Ann Clin Biochem.* 2014 Jan;51(Pt 1):22-9.
- ⁹ Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1446-51.

- ¹⁰ Kaijomaa M, Rahkonen L, Ulander VM, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, Stefanovic V. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jan;136(1):76-82.
- ¹¹ Karim JN, Sau A. Low pregnancy associated plasma protein-A in the 1st trimester: is it a predictor of poor perinatal outcome? *J Obstet Gynaecol.* 2013 May;33(4):351-4.
- ¹² Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(12):1103-8.
- ¹³ Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8-15.
- ¹⁴ Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol.* 2000 Feb;24(1):24-8.
- ¹⁵ Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Apr;66(4):225-39.
- ¹⁶ Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol.* 2004 Feb;28(1):41-50.
- ¹⁷ Poon LC, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-47.
- ¹⁸ American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(Suppl 1):S11-S24.
- ¹⁹ Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª edición). *Av Diabetol.* 2006 Ene-Mar;22(1):73-87.
- ²⁰ Neelakandan R, Sethu PS. Early universal screening for gestational diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2014 Apr;8(4):OC12-4.
- ²¹ Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan YF, Bartlett A, White C, Lau SM. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2372-9.

- ²² Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012 Mar;119(4):410-6.
- ²³ Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, Albonico G, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jun;100(3):340-7.
- ²⁴ Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, Spinillo A. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn*. 2011 Jun; 31(6):523-528
- ²⁵ Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015 Nov;64(11):1485-9.
- ²⁶ Husslein H, Lausegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Nov;25(11):2230-3.
- ²⁷ Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem*. 2013 Nov;50(Pt 6):603-10.
- ²⁸ Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, Cavagnoli C, Badulli C, Lovati E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Oct;72(4):413-21.
- ²⁹ Cheuk QK, Lo TK, Wong SF, Lee CP. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J*. 2016 Feb;22(1):30-8.
- ³⁰ Cuckle H, Arbuzova S, Spencer K, Crossley J, Barkai G, Krantz D, et al Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels. *Prenat Diagn*. 2003 May;23(5):385-8.
- ³¹ Frick AP, Syngelaki A, Zheng M, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of large-for-gestational-age neonates: screening by maternal factors and biomarkers in the three trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Mar;47(3):332-9.

- ³² Barber Marrero MA, Plasencia Acevedo W, Eguiluz Gutiérrez- Barquín I, Molo Amorós, Marín Martínez A, García Hernández JA. Macrosomía fetal. Resultados obstétricos y neonatales Prog Obstet Ginecol. 2007 Oct;50(10): 593-600.
- ³³ Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. Prenat Diagn. 2003 Dec 15;23(12):990-6.
- ³⁴ Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. Am J Obstet Gynecol. 2008 May;198(5):e43-5.
- ³⁵ Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. Am J Obstet Gynecol. 2009 Oct;201(4):412
- ³⁶ García-Carrapato MR. The offspring of gestational diabetes. J Perinat Med 2003 Ene; 31(1):5-11.
- ³⁷ Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover CA, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Haaning J. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. Biol Reprod. 1999 Oct;61(4):1083-9.
- ³⁸ Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG. 2000 Oct;107(10):1265-70
- ³⁹ Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. Prenat Diagn. 2007 Mar;27(3):264-71.
- ⁴⁰ Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al.; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct;191(4):1452-8.
- ⁴¹ Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Sep;89(9):1118-25.
- ⁴² Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn. 2008 Jan;28(1):7-10.

⁴³ Noroña Calvachi Carlos Danilo. Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2014 [citado 2017 Jun 14] ; 17(2): 32-38. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181774332014000200008&lng=es.

⁴⁴ Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? Gynecol Endocrinol. 2013 Feb;29(2):137-40.