



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**Marcadores bioquímicos utilizados en el cribado
poblacional de aneuploidías como predictores de
resultados perinatales adversos en el Hospital
Universitario de Álava (HUA).**

Autor:

ANDREA OÑA ORIVE

Director:

Dr. JOSÉ M^a BRUÑA PÉREZ

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	2
2.1. HIPÓTESIS.....	2
2.2. OBJETIVO PRINCIPAL.....	2
2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS	2
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	3
3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	6
4. RESULTADOS.....	7
4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.....	7
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS.....	8
4.3. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN CON RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS.....	11
4.4. VALIDEZ INTERNA Y PREDICCIÓN DE RESULTADOS.....	14
5. DISCUSIÓN	15
5.1. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.....	15
5.2. RELACIÓN ENTRE MARCADORES BIOQUÍMICOS Y RESULTADOS OBSTÉTRICOS DESFAVORABLES	18
6. LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO	24
7. CONCLUSIÓN.....	25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	27

RESUMEN

El desarrollo placentario al inicio de la gestación es determinante para un resultado obstétrico favorable. De forma que, las proteínas secretadas por la placenta pueden actuar como marcadores de la funcionalidad placentaria. Dos de estos marcadores se utilizan ya en el cribado de aneuploidías del primer trimestre: la proteína plasmática del embarazo (PAPP-A) y la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana ($\text{f}\beta\text{-HCG}$).

El objetivo principal de este estudio es evaluar si niveles disminuidos de los marcadores placentarios PAPP-A y $\text{f}\beta\text{-HCG}$ se asocian con un riesgo aumentado de resultados obstétricos adversos, definidos como muerte intrauterina, prematuridad y bajo peso para la edad gestacional.

Se lleva a cabo un estudio retrospectivo de todas las gestantes que acudieron al cribado combinado del primer trimestre entre el 1 de enero de 2.017 y el 31 de diciembre de 2.018 en el Hospital Universitario de Álava. Se analizan los marcadores bioquímicos en dicho cribado y, posteriormente, el resultado obstétrico. Además, se recogen algunas características sociodemográficas que pueden actuar como factor de riesgo obstétrico.

Se obtiene como resultado que las gestantes con PAPP-A menor del percentil 5 presentan más riesgo de muerte intrauterina y prematuridad. En cambio, valores por debajo del percentil 5 de $\text{f}\beta\text{-HCG}$ aumentan el riesgo de bajo peso para la edad gestacional. Aquellas gestantes con ambos marcadores disminuidos, tienen más riesgo de prematuridad y bajo peso. Siendo todas las asociaciones mencionadas estadísticamente significativas (p valor menor de 0,05).

Por tanto, valores disminuidos de PAPP-A y/o $\text{f}\beta\text{-HCG}$ en el primer trimestre se asocian con aumento de riesgo de resultados perinatales desfavorables, por lo que estos marcadores son susceptibles de ser utilizados en cribados combinados para la predicción de estos resultados adversos de forma precoz.

PALABRAS CLAVE: PAPP-A, $\text{f}\beta\text{-HCG}$, resultados obstétricos adversos, cribado.

ABSTRACT

Placental development at the beginning of gestation is decisive for a favorable obstetric outcome. Thus, proteins secreted by the placenta can act as makers of placental functionality. Two of these markers are already used in the aneuploidy screening in the first trimester: the plasma protein of pregnancy (PAPP-A) and the free fraction of human chorionic gonadotropin (f β -HCG).

The main objective of this study is to evaluate whether decreased levels of placental markers (PAPP-A and f β -HCG) are associated with an increased risk of adverse obstetric outcomes, defined as intrauterine loss, prematurity and small for gestational age.

A retrospective study of all pregnant women who attended the combined screening of the first trimester between January 1st 2.017 and December 31st 2.018 at the University Hospital of Alava is carried out. Biochemical markers of the previously mentioned screening are analyzed and, subsequently, the obstetric result. In addition, some sociodemographic characteristics that may act as an obstetric risk factor are collected.

As a result, it is obtained that pregnant women with PAPP-A level lower than the 5th percentile have a higher risk of intrauterine loss and prematurity. In contrast, a decreased f β -HCG values increased the risk of small for gestational age. Those pregnant women with both markers decreased have a higher risk of prematurity and small for gestational age. All the mentioned associations are statistically significant (p value less than 0,05).

Therefore, decreased values of PAPP-A and/or f β -HCG during the first trimester are associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes, so these markers are suitable to be included in combined screenings to predict these adverse outcomes in early pregnancy.

KEY WORDS: PAPP-A, f β -HCG, adverse obstetric outcomes, screening.

1. INTRODUCCIÓN

A mediados de los años sesenta se introdujo por primera vez el cribado poblacional de aneuploidías, que tenía en cuenta únicamente la edad materna (1). Décadas más tarde, para aumentar su rendimiento, se añadieron otras dos variables: ciertas características fenotípicas ecográficas fetales (fundamentalmente la medición de la translucencia nucal) y dos marcadores séricos (2). Con estas tres variables mencionadas se ofrece a todas las gestantes el llamado “cribado combinado del primer trimestre” (CCPT) para evaluar el riesgo de anomalías cromosómicas, entre las que destacan por su frecuencia, el síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau y síndrome de Turner. Este cribado permite seleccionar aquellas gestantes susceptibles de realizar pruebas diagnósticas invasivas (3).

Los dos marcadores bioquímicos (detectables en sangre materna) utilizados se producen a nivel placentario, por lo que algunos estudios sugieren que un déficit inicial de sus niveles puede estar relacionado con alteraciones en la formación placentaria con repercusiones perinatales (4). Estos dos marcadores son: la fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($\text{f}\beta\text{-HCG}$) y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) (5). Ambos son péptidos sintetizados por el sincitiotrofoblasto. La función principal de la $\text{f}\beta\text{-HCG}$ es mantener el cuerpo lúteo y segregar progesterona al principio del embarazo (6). Está en estudio la posible correlación entre los niveles de $\text{f}\beta\text{-HCG}$ y la normofunción placentaria (7). La función de la PAPP-A es la liberación del factor de crecimiento insulínico (IGF) mediante la proteólisis del IGFBP (*insulin-like growth factor binding protein*). En caso de niveles bajos de PAPP-A, IGF permanece inactivo, lo que conlleva un menor crecimiento placentario y fetal. En la situación opuesta, recientemente, se ha defendido una hipótesis que relaciona niveles altos de PAPP-A (superiores al percentil 99) con macrosomía fetal, si bien la literatura no es concluyente al respecto (8).

Estos marcadores del primer trimestre son, por tanto, proteínas muy relacionadas con la formación placentaria, que podrían reflejar un funcionamiento no correcto de esta desde momentos muy iniciales del embarazo. Si bien el objetivo principal del CCPT es la detección de aneuploidías, investigaciones recientes han estudiado la relación

entre niveles bajos en los marcadores séricos ($\text{f}\beta\text{-HCG}$ y PAPP-A) y resultados perinatales adversos en fetos con cariotipo normal. De confirmarse esta relación, permitiría un diagnóstico, seguimiento y control más exhaustivo e individualizado de aquellas gestantes con riesgo alto, sin suponer sobrecostos económicos adicionales al añadir esta función al CCPT ya existente, pues esta analítica ya se realiza de forma rutinaria a todas las gestantes (9).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Los marcadores bioquímicos utilizados en el CCPT ($\text{f}\beta\text{-HCG}$ y PAPP-A) son un reflejo de la función placentaria y, por ello, niveles bajos de los mismo se relacionan con resultados perinatales desfavorables, definidos como muerte intrauterina, parto prematuro o bajo peso del recién nacido.

2.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Investigar si niveles disminuidos de los marcadores séricos utilizados en el CCPT se relacionan con mayor riesgo de resultados perinatales adversos, comparados con las gestantes con niveles de dichos marcadores normales.

2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la incidencia acumulada de resultados perinatales adversos (muerte intrauterina, prematuridad y bajo peso al nacer) en nuestra población durante el período de estudio.

Obtener la validez interna y externa (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) de niveles de marcadores bajos en el CCPT para la predicción de resultados perinatales desfavorables.

Averiguar si otros factores de riesgo como la edad materna, la raza, el tabaquismo, la diabetes mellitus pregestacional o el uso de técnicas de reproducción asistida pueden actuar como factores de confusión en nuestro estudio.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La realización de este estudio ha sido aprobada por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Álava (HUA).

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se lleva a cabo un estudio epidemiológico analítico observacional retrospectivo de todas las gestantes que realizaron el cribado del primer trimestre en el HUA entre el 1 de enero de 2.017 y el 31 de diciembre de 2.018. Los datos históricos indican que en torno al 99% de las gestantes atendidas en nuestra área aceptan participar en el programa de cribado.

3.1.1. Criterios de inclusión

Los casos incluidos en este estudio deberán incluir todos los criterios siguientes:

1. Cribado de aneuploidías realizado en el HUA entre el 1 de enero de 2.017 y el 31 de diciembre de 2.018.
2. Existencia de feto con vitalidad positiva en la fecha del cálculo de riesgo (ecografía del primer trimestre de la gestación entre las semanas 11^a y 14^a).
3. Gestación simple (feto único).
4. Alguno de los siguientes resultados perinatales: recién nacido vivo sin defecto congénito, recién nacido muerto sin defecto congénito o aborto espontáneo sin defecto congénito.

3.1.2. Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio los casos que a pesar de cumplir el primer criterio de inclusión mencionado en el apartado anterior presenten alguno de los siguientes criterios:

1. Cribado realizado en el segundo trimestre de gestación.
2. Aborto espontáneo previo al cálculo de riesgo (ecografía del primer trimestre de gestación).

3. Gestación múltiple (más de un feto): se incluyen las gestaciones con uno de los embriones muerto en primer trimestre.
4. Alguno de los siguientes resultados perinatales: recién nacido vivo con defecto congénito, recién nacido muerto con defecto congénito, aborto secundario a interrupción legal de la gestación o a técnica invasiva.
5. Resultado perinatal desconocido o incompleto por falta de algún dato.

3.1.3. Muestras analíticas

Las pacientes acudieron a consulta de ecografía entre la semana 11⁺⁰ y 14⁺⁰ de gestación con la analítica realizada previamente en su centro de salud (el rango de extracción en nuestra muestra abarca desde la semana 8⁺⁰ hasta la 14⁺⁰ de gestación, ambas incluidas).

3.1.4. Variables a estudio

La información para el estudio, tanto materna como del recién nacido, se extrajo del Programa de cribado prenatal de aneuploidías SsdwLab 6 utilizado en el HUA. Los datos extraídos fueron codificados con el fin de garantizar la confidencialidad de las pacientes.

Los datos obtenidos para el estudio son:

- Valores de marcadores séricos del CCPT (fβ-HCG y PAPP-A): expresados en múltiplos de la mediana (MoM). Se definen como valores bajos aquellos por debajo del percentil 5.
- Edad materna: en años.
- Edad gestacional en la fecha de extracción de la analítica: en semanas.
- Hábito tabáquico: sí /no.
- Número de cigarrillos /día en gestantes fumadoras: en unidades.
- Diabetes mellitus pregestacional insulínica: sí /no.

- Raza de la gestante: caucásica, negra o asiática. Se debe tener en cuenta que, en este caso, la raza caucásica incluye diversos grupos étnicos: mujeres de origen latinoamericano, norteafricano u oriente medio.
- Tipo de gestación: espontánea o con técnicas de reproducción asistida. En este último grupo se incluye la inducción de la ovulación, inseminación artificial, fecundación in vitro y transferencia de embriones congelados.
- Resultados perinatales: los resultados perinatales de interés en este estudio fueron definidos como:
 - **Parto prematuro:** parto que ocurre antes de completar las 37 semanas de gestación. Aunque en ocasiones se distingue entre prematuridad espontánea y por indicación médica, en este caso no haremos esta diferencia, pues parece que la fisiopatología placentaria es similar en ambos casos (10).
 - **Bajo peso para la edad gestacional:** feto con un peso al nacimiento menor del percentil 10 para la edad gestacional y sexo. Se toman como referencia las tablas de peso por sexo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (11).
 - **Muerte intrauterina:** incluye aborto espontáneo y muerte fetal. Son términos cuya definición es variable según organizaciones y países. En nuestro caso, tomamos como referencia las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se considera aborto espontáneo como aquel que sucede de manera natural (excluyendo abortos médicos y/o quirúrgicos) antes de la semana 22^a de gestación o en un feto o embrión que pesa menos de 500 gramos. Por el contrario, la muerte fetal intraútero se define como aquella que sucede cuando el feto ha alcanzado 500 gramos de peso, o bien, si el peso fetal no se puede estimar, 22 semanas de gestación (12).

En base a estos resultados perinatales, se establecen cuatro grupos:

1. Recién nacido a término con peso normal: recién nacido vivo con parto en la semana 37 de gestación o posterior con peso mayor o igual al percentil 10 para edad gestacional y sexo.
2. Muerte intrauterina: incluye aborto y recién nacido muerto sin defecto congénito.

3. Parto prematuro: recién nacido vivo con parto antes de la semana 37.
4. Recién nacido a término de bajo peso: recién nacido vivo con parto en la semana 37 de gestación o posterior y con peso por debajo del percentil 10 para edad gestacional y sexo.

3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se han realizado con el programa IBM SPSS Statistics versión 25.

Se representan las variables muestrales continuas (cuantitativas) como medias e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y las categóricas (cualitativas) en proporciones y porcentajes. Se establece la significación estadística con p valor menor de 0,05.

Se obtiene el percentil 5 de PAPP-A y fβ-HCG (expresados en MoM) en la población estudiada. De este modo, se obtienen 4 grupos en función de los resultados analíticos:

- PAPP-A y fβ-HCG normales: ambos valores mayores o iguales al percentil 5.
- PAPP-A baja: PAPP-A por debajo del percentil 5.
- fβ-HCG baja: fβ-HCG por debajo del percentil 5.
- PAPP-A y fβ-HCG bajas: ambos valores menores al percentil 5.

La comparación de variables cualitativas (raza, tabaco, diabetes pregestacional y tipo de gestación) se realiza mediante el test de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher según corresponda.

En el caso de las variables cuantitativas (edad materna y cigarros/día en las fumadoras), primero se comprueba si la variable presenta una distribución normal mediante los test de normalidad de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov. El primer test se utiliza en caso de que el número de sujetos en el grupo a estudio sea menor de 50 y, el segundo, si hay al menos 50.

Una vez se conoce la distribución normal o no de nuestra muestra, las medias de las variables se comparan mediante test paramétricos (test de ANOVA), en caso de que los grupos presenten una distribución normal y las varianzas sean homogéneas, o no paramétricos (test Kruskal-Wallis) en caso contrario.

Posteriormente, se calculan los Odds Ratio (OR) brutos con sus correspondientes IC 95% de los resultados perinatales adversos (muerte intrauterina, prematuro y bajo peso a término) de los grupos con valores analíticos bajos en relación al grupo con analítica normal.

En caso de que en la comparación de los factores de riesgo epidemiológico se observasen diferencias significativas entre los grupos analíticos, se obtendrán los OR ajustados estratificados según las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos. El objetivo es descartar la posible confusión por estos factores de riesgo, que generaría un sesgo de confusión y disminuiría la validez del estudio. Para el cálculo de los OR ajustados se utiliza el test Cochran-Mantel-Hanzel, para lo cual es imprescindible que el posible factor de confusión sea una variable cualitativa y sus estratos sean homogéneos, o bien, la regresión logística si no se cumpliesen estas condiciones.

Por último, conviene evaluar la validez interna y la fiabilidad del uso de los marcadores séricos como predictores de resultados perinatales adversos. La sensibilidad y especificidad analizan la validez interna, mientras que los valores predictivos estudian la validez externa o fiabilidad.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Entre el 1 de enero de 2.017 y el 31 de diciembre de 2.018 se obtuvo del Programa de cribado de aneuploidías una cohorte inicial de 4.286 gestantes. De estas, 207 mujeres fueron excluidas tras revisar los casos obtenidos por no cumplir todos los criterios de inclusión, por lo que finalmente se estudiaron 4.079 pacientes (**Figura 1**).

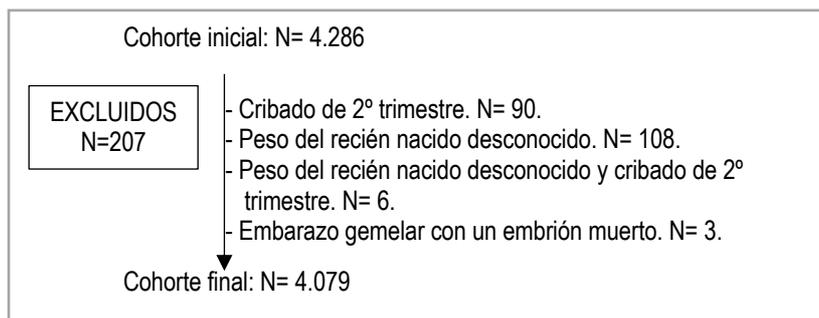


Figura 1. Diagrama de flujo de la población estudiada. Cohorte inicial y final de casos obtenida del Programa de cribado de aneuploidías. Se detalla el número de participantes excluidos globalmente (207 gestantes) y el número de gestantes excluidas por cada motivo.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS

De la población a estudio se obtiene un percentil 5 de 0,452 MoM para PAPP-A y de 0,404 MoM para f β -HCG. Estos valores serán, por tanto, el punto de corte para la clasificación de las gestantes en grupos en función de los resultados analíticos cuya composición se detallan en la **Figura 2**.

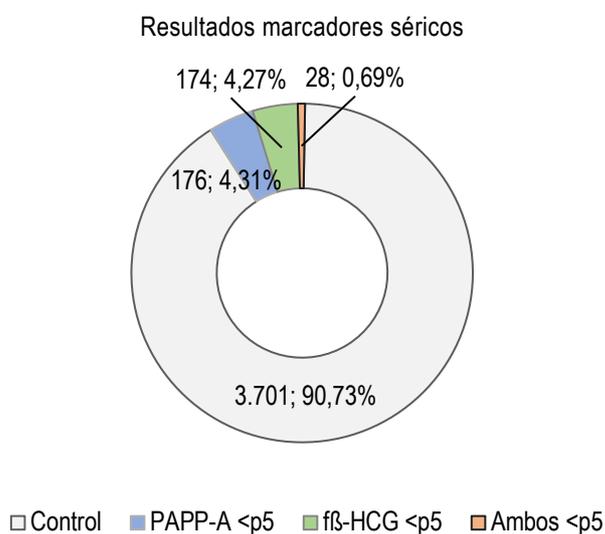


Figura 2. Distribución en grupos según resultados analíticos de marcadores séricos. Se muestran las incidencias acumuladas y proporción en porcentaje para cada grupo. El grupo 1 (control) lo componen los casos con valores de PAPP-A y f β -HCG iguales o superiores al percentil 5, el grupo 2 valores de PAPP-A inferiores al percentil 5, el grupo 3 valores de f β -HCG menores del percentil 5 y el grupo 4 aquellas gestantes con ambos marcadores por debajo del percentil 5.

Los valores de PAPP-A se encuentran en un rango entre 0,15 y 10,55, con una media de 1,25 y desviación estándar de 0,74. En el caso de la β -HCG, el rango oscila entre 0,15 y 8,86, con una media de 1,27 y desviación estándar de 0,82.

En la **Tabla 1** se describen las características sociodemográficas de las embarazadas que pueden constituir factores de riesgo independientes y, por tanto, actuar como factores de confusión en el resultado analítico.

En la **Tabla 2** se detallan las características de la **Tabla 1**, pero estratificadas según el resultado analítico obtenido. En el análisis de las variables cuantitativas (edad materna y cigarro/día en fumadoras), ninguna de las dos variables cumplía criterios de normalidad estadística, por lo que para su análisis se recurrió a test no paramétricos (test de Kruskal- Wallis). Como se puede apreciar en la tabla, no existen diferencias significativas entre los grupos, excepto para la variable fumadora. Para esta última, se realizará el OR ajustado para poder descartarla como posible factor de confusión.

Variables cuantitativas	Media (IC 95%)
Edad materna (en años)	33,53 [33,38- 33,69]
Edad gestacional en extracción (en semanas)	10,40 [10,38- 10,43]
Nº cigarrillos/ día	9,21 [8,71- 9,70]
Variables cualitativas	n (%)
Fumadoras	672 (16,47)
Tipo de gestación:	
- Espontánea	3.705 (90,83)
- TRA	374 (9,17)
Diabetes pregestacional	28 (0,69)
Raza:	
- Caucásica	3.876 (95,02)
- Negra	170 (4,17)
- Asiática	33 (0,81)

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población a estudio. Se expresan las variables cuantitativas mediante la media y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). En el caso de las variables cualitativas se expresa el número de gestantes (n) y la proporción respecto a la población estudiada. En el estudio de la variable número de cigarrillos/día se tiene en cuenta solo a las gestantes fumadoras (N= 672). TRA indica técnicas de reproducción asistida.

Variables	Control	PAPP-A <p5	fβ-HCG <p5	Ambos < p5	P valor
	Media (IC 95%)				
Edad materna (años)	33,56 [33,40- 33,72]	33,76 [33,00- 34,52]	32,73 [31,92- 33,54]	33,68 [31,39- 35,97]	0,159
Nº cigarrillos/día	9,03 [8,52- 9,53]	11,50 [7,41-15,59]	10,38 [8,26- 12,49]	15,50 [5,73- 25,27]	0,106
	n (%)				
Fumadoras	610 (16,48)	18 (10,23)	40 (22,99)	4 (14,29)	0,015*
Tipo de gestación:					0,085
- Espontánea	3.371 (91,08)	150 (85,23)	158 (90,80)	26 (92,86)	
- TRA	330 (8,92)	26 (14,77)	16 (9,20)	2 (7,14)	
Diabetes pregestacional	28 (0,76)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,578
Raza:					0,780
- Caucásica	3.515 (94,97)	165 (93,75)	169 (97,13)	27 (96,43)	
- Negra	155 (4,19)	9 (5,11)	5 (2,87)	1 (3,57)	
- Asiática	31 (0,84)	2 (1,14)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población a estudio estratificadas según resultado analítico. IC 95%= intervalo de confianza al 95%. Número de gestantes (n). En las columnas se expresan los resultados analíticos: PAPP-A menor al percentil 5 (PAPP-A <p5), fβ-HCG menor al percentil 5 (fβ-HCG <p5) o ambos valores inferiores al percentil 5 (ambos <p5). En el estudio de la variable número de cigarrillos/ día se tiene en cuenta solo a las gestantes fumadoras (N= 672). TRA indica técnicas de reproducción asistida.

En cuanto a los resultados perinatales acontecidos en nuestra muestra, 3.604 (88,35%) obtuvieron un resultado perinatal favorable, mientras que se registraron un total de 475 resultados adversos, el 11,65% del total, cuya distribución se expone en la **Figura 3**.

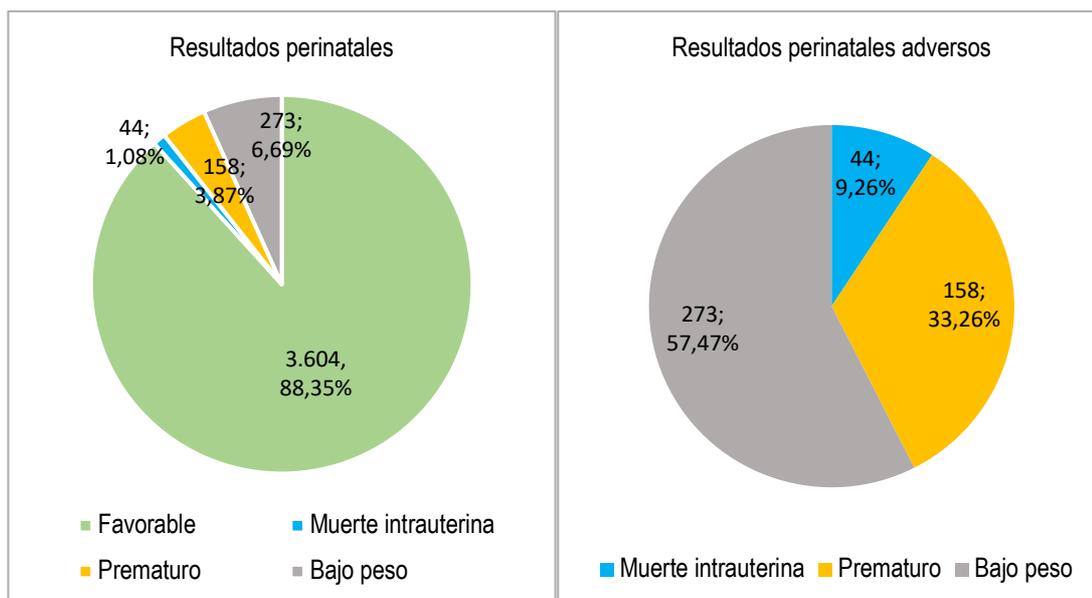


Figura 3. Incidencia acumulada y proporción de resultados perinatales en nuestra muestra. A continuación, se presentan dos diagramas de sectores. En el primero se incluyen la incidencia acumulada de todos los resultados perinatales obtenidos en nuestra muestra. En el segundo diagrama se representa solo los resultados desfavorables, excluyendo los 3.604 resultados obstétricos favorables (88,35%). La muerte intrauterina incluye aborto espontáneo y muerte fetal sin defecto congénito. El parto prematuro es el que ocurre antes de cumplir las 37 semanas de gestación. Se define bajo peso al nacer como feto a término con peso al nacimiento inferior al percentil 10 para la edad gestacional y sexo.

4.3. ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN CON RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS

En la **Tabla 3** se muestran los resultados obstétricos a estudio y su distribución según los resultados analíticos.

GRUPO ANALÍTICO	RESULTADO PERINATAL				
	NORMAL	MUERTE INTRAUTERINA	PREMATURO	BAJO PESO	TOTAL
Normal	3.297	37	131	236	3,701
	89,1%	1,0%	3,5%	6,4%	100%
PAPP-A <p5	145	5	14	12	176
	82,4%	2,8%	8,0%	6,8%	100%
fβ-HCG <p5	146	1	8	19	174
	83,9%	0,6%	4,6%	10,9%	100%
Ambos <p5	16	1	5	6	28
	57,1%	3,6%	17,9%	21,4%	100%

Tabla 3. Incidencia acumulada de resultados perinatales en función de los resultados analíticos. Se expresan por filas el número de casos y, debajo, los porcentajes para cada resultado perinatal. Los resultados analíticos incluyen: PAPP-A y fβ-HCG superiores al percentil 5 (normal), PAPP-A menor al percentil 5 (PAPP-A <p5), fβ-HCG menor al percentil 5 (fβ-HCG <p5) o ambos valores inferiores al percentil 5 (ambos <p5).

Para averiguar si existe un riesgo aumentado de los diferentes resultados perinatales adversos en los grupos con marcadores bioquímicos bajos se obtienen los Odds Ratio (OR) comparándolos con el grupo control. En las **Tablas 4, 5 y 6** se muestran los OR calculados, tanto brutos como ajustados según la variable fumadora, que fue la única variable analizada como factor de riesgo en la que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio. Como se aprecia en la tabla, en este caso, la estimación ajustada del efecto (OR ajustado) coincide con la obtenida al analizar los datos brutos (OR bruto), por lo que se determina que la variable fumadora no actúa como factor de confusión.

MUERTE INTRAUTERINA			
Resultado analítico	OR bruto [IC 95%]	OR ajustado [IC 95%]	P valor
PAPP-A <p5	3,07 [1,19- 7,93]	3,10 [1,20- 8,03]	0,033*
fβ-HCG <p5	0,61 [0,08- 4,48]	0,60 [0,08- 4,42]	1,000
Ambos <p5	5,57 [0,72- 43,09]	5,61 [0,73- 43,44]	0,177

Tabla 4. Odds Ratio (OR) bruto y ajustado según la variable fumadora para el resultado obstétrico de muerte intrauterina según los valores analíticos alterados. Dentro de los resultados analíticos alterados se incluye: PAPP-A menor al percentil 5 (PAPP-A <p5), fβ-HCG menor al percentil 5 (fβ-HCG <p5) o ambos valores inferiores al percentil 5 (ambos <p5). Se expresan también los intervalos de confianza del 95% [IC 95%] y los valores de p obtenidos.

PREMATURO			
Resultado analítico	OR bruto [IC 95%]	OR ajustado [IC 95%]	P valor
PAPP-A <p5	2,43 [1,37- 4,32]	2,47 [1,39- 4,40]	0,006*
fβ-HCG <p5	1,38 [0,66- 2,87]	1,35 [0,65- 2,81]	0,389
Ambos <p5	7,87 [2,84- 21,80]	7,96 [2,84- 22,10]	<0,001*

Tabla 5. Odds Ratio (OR) bruto y ajustado según la variable fumadora para el resultado perinatal de prematuro según los marcadores bioquímicos disminuidos. Dentro de los resultados analíticos alterados se incluye: PAPP-A menor al percentil 5 (PAPP-A <p5), fβ-HCG menor al percentil 5 (fβ-HCG <p5) o ambos valores inferiores al percentil 5 (ambos <p5). Se expresan también los intervalos de confianza del 95% [IC 95%] y los valores de p obtenidos.

Resultado analítico	BAJO PESO		
	OR bruto [IC 95%]	OR ajustado [IC 95%]	P valor
PAPP-A <p5	1,16 [0,63- 2,11]	1,20 [0,66- 2,19]	0,624
fβ-HCG <p5	1,82 [1,11- 2,99]	1,74 [1,06 - 2,86]	0,026*
Ambos <p5	5,24 [2,03- 13,51]	5,37 [2,07- 13,91]	0,003*

Tabla 6. Odds Ratio (OR) bruto y ajustado según la variable fumadora para el resultado perinatal de bajo peso según los marcadores séricos disminuidos. Dentro de los resultados analíticos alterados se incluye: PAPP-A menor al percentil 5 (PAPP-A <p5), fβ-HCG menor al percentil 5 (fβ-HCG <p5) o ambos valores inferiores al percentil 5 (ambos <p5). Se expresan también los intervalos de confianza del 95% [IC 95%] y los valores de p obtenidos.

En conclusión, se ha obtenido un aumento de riesgo en caso de niveles de PAPP-A menores al percentil 5 para aborto (OR 3,10; p valor de 0,033) y prematuridad (OR 2,47; p valor de 0,006). Si los niveles de β-HCG son menores al percentil 5, aumenta el riesgo de bajo peso (OR 1,74; p valor de 0,026). En caso de ambos marcadores bajos, aumenta el riesgo de prematuridad (OR 7,96; p valor de 0,001) y bajo peso (OR 5,37; p valor de 0,003).

4.4. VALIDEZ INTERNA Y PREDICCIÓN DE RESULTADOS

En la **Tabla 7** se reflejan los cálculos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los valores bajos de PAPP-A y fβ-HCG, por separado o conjuntamente, para predecir resultados perinatales adversos.

	S	E	VPP	VPN
PAPP-A y/o fβ-HCG <p5	14,95%	91,48%	18,78%	89,09%
PAPP-A <p5	9,05%	95,53%	21,08%	88,85%
fβ-HCG <p5	8,42%	95,50%	19,80%	88,78%

Tabla 7. Validez interna y predicción de resultados. Se analiza la validez interna y predicción de resultados en caso de un solo valor analítico alterado (PAPP-A o fβ-HCG menor del percentil 5), o bien, cualquiera de los valores alterados (PAPP-A y/o fβ-HCG menor del percentil 5). S= sensibilidad. E = especificidad. VPP= valor predictivo positivo. VPN= valor predictivo negativo.

5. DISCUSIÓN

5.1. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

El valor del percentil 5 obtenido en este estudio para ambos marcadores séricos, en el caso de PAPP-A es de 0,404 MoM y para fβ-HCG de 0,452 MoM, es muy similar a los valores descritos y utilizados como punto de corte en otros trabajos similares.

La incidencia de resultados obstétricos desfavorables estudiados en nuestra muestra es de 1 de cada 10 embarazos aproximadamente.

La incidencia de prematuridad en este estudio fue de un 3,87% (n= 158), una incidencia muy inferior a la media nacional (6,05%), del País Vasco (6,04%) y de Álava (5,78%) en el año 2.018 (13). Esta disminución, podría argumentarse por la exclusión de las gestaciones múltiples y las alteraciones cromosómicas conocidas. No obstante, la disparidad de resultados se mantiene en estudios con criterios de exclusión similares a los expuestos en este estudio (exclusión de embarazos múltiples y cariotipos alterados). Así, en el estudio Kirkegaard *et al.* la tasa de prematuridad fue de un 5,5% (5) y en la cohorte de Bilagi *et al.* fue del 6,8% (14). Sin embargo, otros, como el estudio POP (*pregnancy outcome prediction*) reportan una tasa de prematuridad del 3,7% (15), muy similar a lo obtenido en nuestro trabajo.

En cuanto a la incidencia de bajo peso para la edad gestacional en nuestra población es de un 6,69% (n= 273). El estudio Kirkegaard *et al.*, mencionado anteriormente, obtiene un 5,0% de recién nacidos con bajo peso, definiendo bajo peso como aquellos con peso inferior al percentil 5 (5). En cambio, la cohorte inglesa de Bilagi *et al.*, la cual sí que definió bajo peso como inferior al percentil 10, obtiene una incidencia de 14,5%, muy superior a los datos previos (14). Teniendo en cuenta que, en nuestro trabajo los prematuros con bajo peso han sido incluidos en el grupo de prematuridad, la comparación con lo descrito en la literatura es compleja, ya que ninguno de los trabajos mencionados especifica si los recién nacidos incluidos en la categoría bajo peso eran solo recién nacidos a término o si incluían también los prematuros.

Respecto a la incidencia de muerte intrauterina, en nuestra muestra, la incidencia es del 1,08% (n= 44). En este caso, también es difícil realizar comparación con otros estudios porque la definición de muerte intrauterina no es universal. En la cohorte de Bilagi *et al.* la tasa de muerte intrauterina es del 0,87% (n= 110), incluyendo aborto espontáneo y muerte fetal (14). En cambio, en el estudio López *et al.*, un estudio de casos y controles retrospectivo que estudia la asociación de PAPP-A baja en el primer trimestre y resultados obstétricos adversos, la incidencia de aborto y muerte fetal (antes de las 23 semanas de gestación y después, respectivamente) fue del 0,87% (n=5) en el grupo de controles (n= 570) frente al 2,45% (n= 7) en el grupo de los casos (n= 285), si bien es cierto que al tratarse de un estudio con estas características los resultados pueden estar sobreestimados por tener una población a estudio con un 33% de PAPP-A baja (8).

La media de edad de nuestra población es de 33,53 años, ligeramente superior a la media de edad materna española en el 2.018 que fue de 32,64 años (13). En el informe anual del Ministerio de Salud del año 2.016 (publicado en 2020), el 38,7% de los nacimientos en España fueron en madres en mayores de 34 años (16), mientras que en nuestro estudio el 50,75% (n= 2.070) son mayores de 34 años.

Respecto a la diabetes mellitus preexistente, en Estados Unidos complica el 0,3% de los embarazos (17). En el estudio Méndez *et al.*, un estudio casos y controles retrospectivo anidado en una cohorte de la población canaria, la prevalencia de

diabetes pregestacional fue del 1,5% (n=32) (18). Lo obtenido en nuestra muestra es un punto intermedio entre los dos estudios mencionados (0,69%).

La prevalencia de mujeres fumadoras se estima entre un 10 y un 40% en cualquier momento de la gestación (19), por lo que los resultados obtenidos en este estudio (16,47%) se encuentran dentro de los márgenes esperados. Ha sido muy estudiada la asociación entre tabaquismo durante la gestación y resultados perinatales adversos. La exposición al tabaco en etapas tempranas del embarazo interfiere en la formación placentaria por diversos mecanismos. Uno de ellos, es que la nicotina actúa como factor proangiogénico y favorece la migración, proliferación y vasculogénesis de células endoteliales *in vitro* (19). Además, la hipoxia inducida por la exposición supone un aumento de estrés oxidativo que puede producir alteraciones placentarias: anomalías en las microvellosidades, necrosis focal sincitial, disminución de la actividad pinocítica sincitial y degeneración prematura de los orgánulos citoplasmáticos (20).

También diversos trabajos han concluido que fumar provoca alteraciones en los marcadores bioquímicos placentarios, entre ellos, niveles más bajos de PAPP-A y β -HCG (21).

En nuestro caso, la variable fumadora fue la única característica sociodemográfica que presentó diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos analíticos. En concreto, entre el grupo β -HCG disminuida con un 23% de fumadoras y el grupo PAPP-A disminuida con un 10,2%. Dado que el tabaquismo se ha asociado a peores resultados perinatales, estas diferencias podrían influir empeorando estos resultados en el primer grupo y mejorándolos en el segundo con relación al grupo control. Sin embargo, en el análisis llevado a cabo sobre nuestra muestra, el OR bruto y el ajustado por tabaquismo materno es muy similar, sin variar la significación estadística, lo cual nos indica que, aunque haya una asociación, esta variable no actúa como factor de confusión.

5.2. RELACIÓN ENTRE MARCADORES BIOQUÍMICOS Y RESULTADOS OBSTÉTRICOS DESFAVORABLES

Este estudio demuestra que, además de la detección de aneuploidías, los marcadores séricos cuantificados en el primer trimestre se asocian a mayor riesgo de efectos adversos perinatales. Tras revisar la bibliografía científica, se comprueba que hay mayor volumen de estudios y asociación más sólida con niveles bajos de PAPP-A, mientras que en aquellos que analizaban fβ-HCG, la asociación es menor.

En cuanto a los trabajos que analizaban PAPP-A, Dugoff *et al.* llevaron a cabo el primer estudio a gran escala (the FASTER trial) con seguimiento a más de 30.000 gestantes. Obtuvieron relación significativa con niveles bajos de PAPP-A (por debajo del percentil 5) y peso al nacer inferior al percentil 10 (OR 2,47; p valor <0,001), aborto antes de las 24 semanas de gestación (OR 2,50; p valor <0,001), parto pretérmino (OR 1,73; p valor <0,001) y pérdida fetal después de las 24 semanas (OR 2,15; p valor 0,02). Este estudio consigue unos OR menores que los obtenidos en nuestro trabajo, excepto para bajo peso al nacer, donde nosotros no hemos obtenido diferencia estadísticamente significativa (22).

Otro trabajo que obtuvo los mismos resultados obstétricos que el FASTER trial (prematuridad, bajo peso y pérdida fetal) fue el estudio de Bilagi *et al.* Estos, determinan, además, que el aumento de una unidad en la concentración de PAPP-A (U/L) disminuye la probabilidad de bajo peso para la edad gestacional (OR 0,88, p valor <0,0001), prematuridad (OR 0,92, p valor <0,0001) y pérdida fetal (OR 0,71, p valor 0,038) (14). De forma global, el aumento de una unidad MoM de PAPP-A disminuye el riesgo de resultado perinatal adverso a la mitad (OR= 0,48 con p valor 0,05) (23).

El trabajo de Bilagi *et al.* también analizó la combinación de niveles bajos de PAPP-A y translucencia nucal elevada para predecir el resultado perinatal y llegó a la conclusión de que en aquellas gestaciones con PAPP-A menor del percentil 5 y translucencia nucal superior al percentil 99 deben tener un seguimiento más estrecho, especialmente para vigilar el resultado de bajo peso para la edad gestacional (14).

El estudio de casos y controles de López *et al.* corroboró también la asociación entre niveles bajos de PAPP-A y prematuridad (OR 4,27; p valor <0,001) y restricción del

crecimiento (OR 2,36; p valor 0,002). No demostró, por el contrario, relación estadísticamente significativa con pérdida gestacional (OR 2,69; p valor 0,195), aunque si se analizaban niveles extremadamente bajos de PAPP-A ($\leq 0,2$ MoM) el riesgo de aborto era 21 veces mayor en el grupo de casos (8).

Hay diversos estudios que analizan niveles extremadamente bajos de PAPP-A, a pesar de que niveles inferiores al percentil 5 ya aumentan el riesgo. Estas investigaciones comprueban que el riesgo de complicaciones es significativamente mayor a medida que disminuyen los niveles de PAPP-A (22) (24).

Además, niveles de PAPP-A disminuidos ($\leq 0,50$ MoM) no solo están relacionados con complicaciones anteparto (bajo peso al nacer, prematuridad y pérdida intraútero), sino que también aumentan el riesgo de finalizar con cesárea no electiva por desarrollo de estrés fetal agudo intraparto (25).

Otra cohorte retrospectiva acerca de la aparición de compromiso fetal intraparto con niveles previos de PAPP-A bajos, objetivó relación entre PAPP-A $< 0,4$ MoM y aumento de cesáreas planificadas (OR 1,46; p valor 0,02), de prematuridad (OR 3,59; p valor $< 0,001$), y de bajo peso al nacer (OR 2,93; p valor $< 0,001$). Sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística para el aumento de cesáreas emergentes por compromiso fetal intraparto, APGAR < 7 a los 5 minutos, admisión en UCI neonatal, síndrome de distrés respiratorio, muerte perinatal, neonatal ni intrauterina (26).

Respecto al análisis de $\text{f}\beta\text{-HCG}$ en el FASTER trial, niveles de este marcador inferiores al percentil 5 se relacionaron con bajo peso (OR 1,55; $p < 0,001$), igual que en nuestro estudio. Si bien es cierto que en este estudio valoraron también resultados de $\text{f}\beta\text{-HCG}$ menores al percentil 1, donde aumentaba el riesgo de aborto en las primeras 24 semanas de gestación (OR 3,64; $p < 0,001$) (22).

El estudio Kirkegaard *et al.* va un paso más allá y analizó si realizar los análisis de marcadores serológicos (PAPP-A y $\text{f}\beta\text{-HCG}$) antes de la semana 10 de gestación alteraba su asociación con prematuridad y bajo peso para la edad gestacional. Llegaron a la conclusión de que el análisis prematuro no debilita la asociación encontrada. En el análisis de su muestra hallaron asociación estadísticamente significativa para PAPP-A inferior a 0,4 MoM y los dos resultados perinatales estudiados, pero en el caso de la

f β -HCG menor de 0,4 MoM solo para bajo peso al nacer (5). En nuestro estudio hallamos significación estadística para prematuridad, pero no así para bajo peso, en los casos con niveles de PAPP-A por debajo del percentil 5 (0,452 MoM).

Morse *et al.* analizan la curva de ascenso de f β -HCG durante las primeras semanas del embarazo en gestantes cuyo embarazo ha sido conseguido por técnicas de fecundación in vitro. Llegando a la conclusión de que una curva de ascenso de f β -HCG más rápida en las primeras semanas del embarazo reduce el riesgo de bajo peso para la edad gestacional, pero no de prematuridad (27).

El estudio de Méndez *et al.*, ya mencionado previamente, realiza un análisis de marcadores séricos (PAPP-A y f β -HCG) de forma individual, pero también de forma conjunta. En el caso de PAPP-A menor del percentil 5 obtiene significación estadística para aborto antes de la semana 20 de gestación (OR 5,66; p valor 0,003), pequeño para la edad gestacional (OR 2,24; p valor 0,001) y parto pretérmino (OR 1,75; p valor 0,002). No llega a la significación estadística para pérdida fetal a partir de la semana 20 de gestación (OR 1,26; p valor 0,777). En cuanto a la f β -HCG, no encontró asociación con ningún resultado adverso de los incluidos en este estudio. En el análisis de ambos marcadores disminuidos simultáneamente, se detectó asociación con aborto (OR 14,6) y parto pretérmino (OR 2,72) (18).

Tener dos marcadores de placentación alterados haría esperar más patologías de origen placentario que en los casos con un solo marcador alterado, aunque es posible que estos marcadores tengan una intervención fisiopatológica diferente (18) y la relación causal no sea tan directa. En nuestro estudio, el bajo número de pacientes en este grupo supone una limitación y, tal vez por ello, la aparición de resultados adversos es menor de lo esperado a priori. A pesar de lo cual, se debe destacar que solo el 57,1% de los casos con ambos marcadores disminuidos fueron resultados perinatales favorables, frente al 82,4%, 83,9% y 89,1% de los grupos con PAPP-A baja, f β -HCG baja y control, respectivamente.

También lleva a cabo el análisis simultáneo de ambos marcadores el estudio de Hendrix *et al.*, quienes llevaron a cabo un estudio retrospectivo para analizar diferentes modelos de cribado para la detección de restricción del crecimiento fetal, valorando en uno de ellos la inclusión de marcadores bioquímicos del CCPT (PAPP-A y f β -

HCG). Llevan a cabo un análisis estratificado, según bajo peso (inferior al percentil 10) con velocidad de crecimiento normal o reducida. En el grupo de pequeños para la edad gestacional con velocidad de crecimiento reducida sí obtuvieron niveles disminuidos significativos de PAPP-A (p valor 0,043) y fβ-HCG (p valor 0,027) en comparación con el grupo control. Si bien para el grupo de bajo peso con velocidad de crecimiento normal, no se obtuvo significación estadística, PAPP-A (p valor 0,405) y para fβ-HCG (p valor 0,476). El modelo incluye también la edad materna, el método de concepción, tabaquismo materno, índice de masa corporal, antecedentes maternos de partos con resultado perinatales adversos y circunferencia abdominal menor al percentil 10 en la semana 32 de gestación (28).

Otro estudio acerca de la restricción de crecimiento fetal, es el de Gomes *et al.*, que analizó dicho resultado obstétrico en caso de marcadores séricos con niveles extremos, tanto por exceso como por defecto. En el caso de niveles de PAPP-A disminuidos, sí aumentaba el riesgo de restricción del crecimiento fetal. No obstante, a diferencia de otros estudios mencionados previamente, no siempre se observó un aumento del riesgo ante valores extremos de PAPP-A, por lo que en este estudio sugieren el punto de corte en el percentil 10 para la instauración en la clínica. En este estudio, no se encontró asociación entre niveles disminuidos de fβ-HCG y resultados perinatales adversos. Además, niveles elevados de PAPP-A y fβ-HCG no parecían aumentar el riesgo de resultados perinatales adversos (29).

Un metaanálisis que revisa 32 estudios e incluye a más de 175.000 gestantes confirma la asociación de niveles bajos de PAPP-A y resultados perinatales adversos, aunque el valor predictivo obtenido no es alto, por lo que la mayoría de mujeres con niveles disminuidos de PAPP-A tendrán un resultado perinatal normal y la mayoría de mujeres con resultado obstétrico adverso tendrán PAPP-A normal (30). Esto último es muy similar a lo que sucede con nuestra muestra, donde el valor predictivo positivo se sitúa en el 21,08%.

Como se refleja en estudios mencionados previamente, el poder de predicción de los marcadores séricos utilizados de forma individual es bajo. Ante esta situación, Huang *et al.* realizaron un estudio a gran escala en Canadá, que incluyó a 141.000 mujeres y estudió la asociación observada previamente en el estudio FASTER de resultados

obstétricos adversos (prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, aborto y pérdida fetal) y cuatro marcadores séricos maternos del primer y segundo trimestre de gestación (AFT, uE3, hCG, PAPP-A). Llegó a la conclusión de que niveles de PAPP-A inferiores al percentil 5 tenían OR de 2,9 para pérdida fetal, 4,2 para parto prematuro extremo (antes de las 32 semanas de gestación), 2,8 para parto prematuro (<37 semanas) con preeclampsia y 2,3 para bajo peso al nacer (inferior al percentil 10) con preeclampsia, todos ellos con un p valor estadísticamente significativo. En cuanto al estudio de niveles disminuidos de fβ-HCG, solo encontraron significación estadística para parto prematuro extremo (OR 2,1). Este estudio analizó el uso combinado de los marcadores, de forma que cuando se usaba un marcador de forma aislada, la capacidad de predicción era menor (31).

El metaanálisis y revisión sistemática sobre la muerte fetal de Conde-Agudelo *et al.* concluyó que este desenlace trágico es el resultado de etiologías muy variables, por lo que un solo valor analítico alterado (por ejemplo, PAPP-A disminuida) no es suficiente para predecir de forma generalizada el riesgo de todas las posibles causas. Por tanto, apoyan la instauración de modelos predictores multivariados, obteniendo resultados prometedores con la combinación de niveles séricos de PAPP-A y el estudio Doppler de la arteria uterina en el caso de muerte fetal por alteraciones placentarias (32).

Hay diversas líneas de investigación acerca de marcadores a incluir en un supuesto cribado multivariable. Uno de ellos analizó dos marcadores relacionados con la función placentaria: la PAPP-A en el primer trimestre de gestación y la alfa fetoproteína (AFP) en el segundo trimestre. Se comprobó la independencia entre estos dos marcadores placentarios, de forma que niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre no aumentan el riesgo de AFP elevada en el segundo trimestre. La alteración de estos dos valores ajustados según las características maternas (edad, índice de masa corporal, raza y paridad) aumentaba de forma sinérgica la capacidad de predicción del test para bajo peso al nacer y prematuridad (33).

Siguiendo con el análisis de estos dos marcadores placentarios, se estudió también la ratio AFP/PAPP-A, de forma que, una ratio >10 se asociaba con resultados obstétricos adversos placentarios (bajo peso para la edad gestacional y pérdida fetal). Sin embargo, para los resultados obstétricos estudiados, la ratio AFP/PAPP-A tiene una

alta especificidad, pero baja sensibilidad. Por lo que, una de las opciones que plantea este estudio para aumentar la sensibilidad es añadir la velocidad de crecimiento de la circunferencia abdominal fetal, pues su retraso añade más morbilidad neonatal, si bien, esto es a expensas de reducir también especificidad (34).

La asociación de marcadores serológicos disminuidos y resultados perinatales adversos está documentada, pero debemos recordar que un test diagnóstico ideal debe contar con una alta sensibilidad (habilidad del test para detectar a las pacientes con resultado perinatal adverso, es decir, tasa de verdaderos positivos), especificidad (identificar aquellos pacientes sin enfermedad o tasa de verdaderos negativos), valor predictivo positivo (porcentaje de resultados perinatales adversos con test de cribado positivo) y valor predictivo negativo (porcentaje de pacientes con resultado perinatal favorable con test de cribado negativo) (35). En nuestro estudio, coincidiendo con lo descrito en la literatura, se ha obtenido un valor predictivo positivo y sensibilidad bajos, características que dificultan su introducción en las guías de práctica clínica, donde se prioriza una alta sensibilidad que descarte la enfermedad en los sanos, para posteriormente recurrir a una prueba más específica que confirme el diagnóstico.

En el caso de los valores de validez externa del estudio, se debe mencionar que están influenciados por la prevalencia, de forma que, como los resultados adversos desfavorables tienen una baja prevalencia, el valor predictivo positivo será bajo, mientras que el valor predictivo negativo será alto.

Siempre hay que tener en cuenta que un test positivo en el cribado no implica un recién nacido enfermo, así como un cribado negativo no implica un recién nacido sano. Por lo que siempre es importante un correcto asesoramiento previo al test a las gestantes acerca de las implicaciones del mismo.

Las líneas de investigación apoyan la combinación de varios marcadores y características maternas, para aumentar la sensibilidad y el VPP, que permitan la elaboración de calculadoras de riesgo poblacionales.

A día de hoy, los controles de gestación marcados por las guías de práctica clínica, establecen un régimen de consultas muy similar para todas las gestantes de bajo riesgo, lo que implica una baja discriminación del riesgo individual. De hecho, la mayoría de efectos adversos más graves ocurren en mujeres clasificadas en un inicio como “bajo

riesgo”. El objetivo, es instaurar un análisis de diversas variables, como pueden ser parámetros ecográficos, marcadores séricos y la historia materna, que permitan establecer el riesgo individual para cada gestante de tener un resultado obstétrico adverso y nos permita actuar en consecuencia. Esto permitiría priorizar los recursos de forma más costo-efectiva en las gestantes de alto riesgo y evitar consultas innecesarias en gestantes con hijos sanos (15).

A modo de resumen, podemos establecer que la relación de PAPP-A con resultados perinatales adversos está más consensuada en la literatura, si bien los valores llegan a oscilar de forma importante entre los diferentes estudios. Sin embargo, la implicación de fβ-HCG no está tan aceptada por el momento, por lo que su inclusión en un hipotético programa de cribado no parece ser tan efectivo.

6. LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO

Para ciertos resultados obstétricos (muerte intrauterina y prematuridad) y analíticos (ambos marcadores séricos disminuidos simultáneamente) no muy frecuentes en la población, el tamaño muestral es pequeño, obteniendo intervalos de confianza muy amplios.

Los valores analíticos de punto de corte que se establecen (el percentil 5 de PAPP-A y fβ-HCG) implican convertir una variable continua en dicotómica, lo que puede conllevar pérdida de información relevante pues valores analíticos muy próximos implican diferente estratificación.

Es importante resaltar la dificultad para la comparación con otros estudios similares por diversos motivos. No siempre los resultados obstétricos estudiados son los mismos. En ocasiones, los puntos de corte para definir un caso o para establecer un valor analítico como disminuido son diferentes, lo cual dificulta su comparación. Además, el nivel de evidencia científica es diferente según el tipo de estudio epidemiológico analizado (metaanálisis, cohorte, casos y controles...).

No obstante, a pesar de las limitaciones, se trata un estudio representativo de la población alavesa, sin sobreestimación de los embarazos de riesgo ni de los resultados analíticos alterados. En Álava se ofrece asistencia sanitaria de forma homogénea a todos sus residentes independientemente del nivel socioeconómico; por lo que la

muestra se puede considerar representativa de la población. Además, se han estudiado factores sociodemográficos que pueden influir en los resultados perinatales y el análisis de los datos se ha ajustado según estos factores.

7. CONCLUSIÓN

Los sucesos que tienen lugar al inicio de la gestación influyen de forma directa para un correcto desarrollo placentario y resultado fetal; por lo que la detección de alteraciones precoces ayudaría a preseleccionar a aquellas gestantes con riesgo más alto de un resultado obstétrico adverso.

Una vez realizado el estudio, podemos confirmar la hipótesis inicial, pues en nuestra muestra se ha comprobado que niveles bajos de marcadores séricos conlleva más riesgo de resultados perinatales adversos. La confirmación de esta teoría, implica la posibilidad de su aplicación en la clínica diaria como test de cribado.

En nuestro país todavía no existen guías clínicas de actuación ante marcadores séricos disminuidos en el CCPT. Algunos países, como Australia, ya tienen guías de recomendaciones nacionales para el seguimiento de gestantes con niveles de PAPP-A por debajo del percentil 5 de su población ($<0,37$ MoM) en ausencia de cromosomopatías, prestando particular atención en aquellas pacientes con niveles de PAPP-A extremadamente bajos, inferiores al percentil 1 ($< 0,2$ MoM) (24). También en Reino Unido, el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) recomienda un seguimiento más estricto a mujeres con PAPP-A $<0,4$ MoM mediante ecografías de control y Doppler de arteria umbilical (15). En otros países, como Estados Unidos, este tipo de monitorización no se ha instaurado de momento, por falta de consenso y ausencia de evidencia clara de que el seguimiento estrecho de estas gestantes conlleve una mejoría directa del resultado perinatal (34).

Los resultados de este y otros estudios similares están de acuerdo en que estos marcadores no deben usarse de forma individual, sino que se puede conseguir un aumento de la sensibilidad y valor predictivo positivo si se incluyen dentro de cribados multiparamétricos, en combinación con otros factores marcadores de riesgo. Por tanto, las líneas de investigación deben ir orientadas a la combinación de diversos parámetros

para el diseño de un hipotético protocolo de cribado con sensibilidad suficiente como para ser susceptible de ser aplicado de forma generalizada.

También queda pendiente, de forma específica, una definición más precisa y consensuada del punto de corte a partir del cual considerar marcadores séricos disminuidos.

Se recomienda más investigación para determinar si la monitorización o los protocolos de intervención mejorarían los resultados perinatales ante la presencia de alteraciones en los marcadores séricos.

Hay que tener en cuenta, el rápido desarrollo de diagnósticos no invasivos mediante test genéticos prenatales en sangre materna. Por el momento, solo están indicados en pacientes con alto riesgo en el CCPT y de forma privada por su elevado coste. Pero, en un futuro, la implementación generalizada de estos test desbancaría el CCPT como se conoce actualmente, por lo que posiblemente no se analizarán de forma generalizada los marcadores bioquímicos. A no ser, que antes se demuestre que son capaces de predecir de forma costo-efectiva y fiable ciertos resultados perinatales adversos que hagan que se continúe su medición para este fin, no ya con el objetivo de cribado de aneuploidías.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chitayat D, Langlois S, Wilson R. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynecol Canada*. 2017;39 (9):e380-94.
2. Adiego B, Antolín E, Arenas J, Carreras E, Comas C, Delgado JL, et al. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2018;61(6):605-29.
3. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. *Prog Obs y Ginecol*. 2018;61(5):510-27.
4. D'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: The secondary outcomes of the FASTER Trial. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):240-6.
5. Kirkegaard I, Henriksen TB, Tørring N, Uldbjerg N. PAPP-A and free β -hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn*. 2011;31(2):171-5.
6. Herrera TT, Sinisterra S, Solis A, Britton GB. First trimester screening using ultrasound and serum markers in Panamanians: factors associated with adverse pregnancy outcomes. *J Res Med Sci*. 2014;19:451-6.
7. Harvey R, Goff B, Chakrabarti A. Human chorionic gonadotropin: Biochemistry and measurement in pregnancy and disease. *UpToDate*. 2020;1-36.
8. López-Soto A, Jódar MA, García-Izquierdo O, Lorente M, López-Pérez R MJ. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2016;81(4):274-80.
9. Hourrier S, Salomon LJ, Dreux S, Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21):1547-52.
10. Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, MacOnes GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta*. 2013;34(1):14-9.
11. Verdú J, Martín C, García-López G, Santamaría R. Tablas españolas de pesos

- según edad gestacional. Grupo de trabajo de Segovia. SEGO. 1998. 73-76 p.
12. Da Silva FT, Gonik B, McMillan M, Keech C, Dellicour S, Bhange S, et al. Stillbirth: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6057-68.
 13. Instituto Nacional de Estadística (INE). [Internet]. [citado 22 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/uc/sKAEyRUn>
 14. Bilagi A, Burke DL, Riley RD, Mills I, Kilby MD, Morris R. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown–rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenat Diagn*. 2017;37(7):705-11.
 15. Gaccioli F, Lager S, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. The pregnancy outcome prediction (POP) study: Investigating the relationship between serial prenatal ultrasonography, biomarkers, placental phenotype and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2017;59:S17-25.
 16. Ministerio de Sanidad. Situación de Salud. Informe Anual del Sistema Nacional. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://cpage.mpr.gob.es/>
 17. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Diabetes y embarazo. Documento de Consenso SEGO. Soc Española Ginecol Y Obstet. 2013.
 18. Méndez L Y, Álvarez de la Rosa R M, Pérez C LP, Coloma E M, Padilla P AI, Troyano L J. Marcadores séricos del primer trimestre y riesgo obstétrico en una población con alta prevalencia de obesidad. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2017;82(2):26-36.
 19. Reijnders IF, Mulders A, Van Der Windt M, Steegers E, Steegers-Theunissen. The impact of periconceptional maternal lifestyle on clinical features and biomarkers of placental development and function: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(1):72-94.
 20. Jauniaux E, Suri S, Muttukrishna S. Evaluation of the impact of maternal smoking on ultrasound and endocrinological markers of first trimester placentation. *Early Hum Dev*. 2013;89(9):777-80.

21. Zhang J, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA. Impact of smoking on maternal serum markers and prenatal screening in the first and second trimesters. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):583-8.
22. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-51.
23. Äyräs O, Rahkola-Soisalo P, Kajjoma M, Tikkanen M, Paavonen J, Stefanovic V. High risk in the first-trimester combined screening: Long-term outcomes of the children. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;237:117-20.
24. Practice Policy developed by: SA Maternal & Neonatal Community of Practice Approved SA Health Safety & Quality Strategic Governance Committee. Management of woman with low PAPP-A and normal chromosomes. *South Aust Perinat Pract Guidel* 2016.
25. Avşar AF, Seçen Eİ, Akçay GFY, Keskin HL, Taş EE, Dalgacı AF. The relationship between first-trimester pregnancy-associated plasma protein-A levels and intrapartum fetal distress development. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(3):139-42.
26. Turner JM, Kumar S. Low first trimester pregnancy-associated plasma protein-A levels are not associated with an increased risk of intrapartum fetal compromise or adverse neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2020;9(4):1108.
27. Morse CB, Barnhart KT, Senapati S, Sammel MD, Prochaska EC, Dokras A, et al. Association of the very early rise of human chorionic gonadotropin with adverse outcomes in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1208-1214.e3.
28. Hendrix MLE, Bons JAP, Snellings RRG, Bekers O, Van Kuijk SMJ, Spaanderman MEA, et al. Can Fetal Growth Velocity and First Trimester Maternal Biomarkers Improve the Prediction of Small-for-Gestational Age and

- Adverse Neonatal Outcome? *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(4):274-84.
29. Gomes MS, Carlos-Alves M, Trocado V, Arteiro D, Pinheiro P. Prediction of adverse pregnancy outcomes by extreme values of first trimester screening markers. *Obstet Med.* 2017;10(3):132-7.
 30. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):253-65.
 31. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2010;30:471-7.
 32. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(1):41-55.
 33. Smith GCS, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):161-6.
 34. Hughes AE, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. The association between first trimester AFP to PAPP-A ratio and placentally-related adverse pregnancy outcome. *Placenta.* 2019;81(January):25-31.
 35. Halscott TL, Ramsey PS, Reddy UM. First trimester screening cannot predict adverse outcomes yet. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):668-76.