



PAPP-A y β -hCG libre COMO PREDICTORES DE PREECLAMPSIA Y BPN EN UNA POBLACIÓN LATINA



**MARCELA BUITRAGO LEAL
LORENA MARTÍNEZ CASTAÑEDA
JESSICA RIZO BEKERMANN**

Universidades ROSARIO y CES





INTRODUCCIÓN



- OMS, UNICEF, UNFPA y BANCO MUNDIAL: Mortalidad Materna → 1.450 al día → 529.000/año.
- **Colombia:** 4to país de Suramérica con el índice más alto de mortalidad materna, después de Bolivia, Perú y Paraguay.
- 97% de los partos son atendidos en instituciones de salud, sin embargo mortalidad de gestantes: 67,7 muertes por c/100.000 N.V (800 /año; DANE: 2009)



INTRODUCCIÓN



- Secretaria Distrital de Salud: Bogotá mueren 46 mujeres por c/100.000 NV, en Chocó mueren 200 mujeres por c/ 100.000 NV (DANE 2007)
- Objetivo de Desarrollo del Milenio: reducir en $\frac{3}{4}$ partes la tasa de mortalidad materna entre 1990 y el 2015.

OMS, UNICEF, Banco Mundial 2007



INTRODUCCIÓN



Causas de Mortalidad Materna en el Mundo 2005

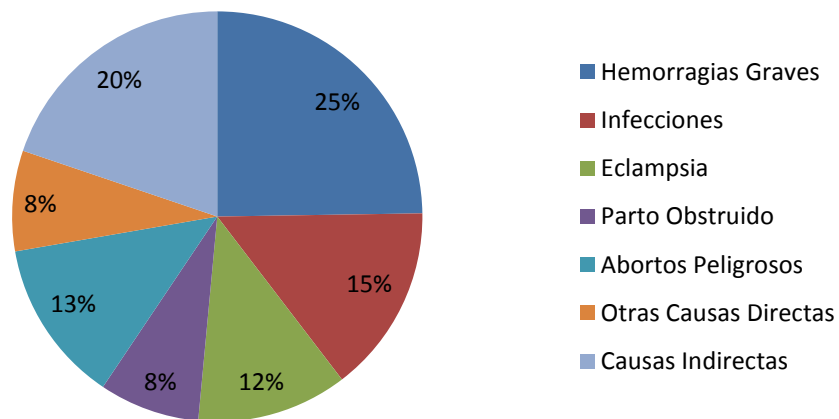


Gráfico 1. Causas directas de muerte para el Mundo.

Fuente: Informe sobre la salud en el mundo 2005. (OMS)



JUSTIFICACIÓN



- Mortalidad Materna indicador de desigualdad social ya que el 99,34% en países en vía de desarrollo.
- Colombia es el 4^{to} país con alto índice de mortalidad materna y la RCIU es la 1^{ra} causa de muerte perinatal.
- El manejo clínico de la PE permite salvar la vida de la madre si hay tratamiento oportuno, la sobrevivencia del feto dependerá de que tan temprano se presente.



JUSTIFICACIÓN



La prevención de la mortalidad materna dependerá de:

- Mejoramiento de la infraestructura de las instituciones de salud en servicios obstétricos especializados.
- Oportuna remisión a los mismos.
- Tamizaje adecuado que permita clasificar adecuadamente el riesgo de las pacientes.



JUSTIFICACIÓN



Predicción de alto riesgo de desarrollo de PE permite:

- Remisión a un nivel de atención adecuado, vigilancia y seguimiento estrecho y toma de medidas de prevención.
- Diagnóstico temprano + Tratamiento apropiado = reducción significativa de los desenlaces adversos.

- Tamizaje para aneuploidías mediante PAPP-A y free β -hCG (I trimestre): utilizado en Europa, Norteamérica y Canadá (incluido dentro de guías de Diagnóstico prenatal).



RCIU

Parto Pretérmino

Aborto

Óbito

HIE

PE



PAPP-A



β -hCG libre





MARCO TEÓRICO



Tabla 5. Complicaciones asociadas con un inexplicado nivel de PAPP-A <Percentil 5

Complicación	Frecuencia Reportada (%)	O.R o R.R con IC 95%
RCIU (<P5) ²⁻⁸	9.3 - 13.3%	2.8 – 3.1
Parto Pretérmino ^{2-7, 9}	6.9 - 10.5%	2.2 – 2.4
Muerte Fetal <24 semanas ^{2-7, 10-11}	0.9 - 2%	3.9 – 9.2
HIE (total) ^{2-6, 13}	-	1.47 [1.2 – 1.82]
HIE con Proteinuria ^{2-7, 12, 14}	6.7 – 14.1%	2.1 [1.6 – 3.2]
Aborto Espontáneo ²⁻⁶	11.26%	2.5 – 13.3

*Se incluyen solo los valores que mostraron diferencia estadísticamente significativa



MARCO TEÓRICO



TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA

Punto de Corte

Autor	Año	<i>n</i>	% PE	P (MoM)	Sensibilidad	O.R o R.R.
<u>Ong et al</u> ⁽³³⁾	2000	5297	2.6%	5 (-)	11.1%	2.1
<u>Yaron et al</u> ⁽³⁵⁾	2002	1622	1.7%	15 (0.5)	22.2%	1.7
<u>Smith et al</u> ⁽³⁷⁾	2002	8839	3.7%	5 (-)	10.6%	2.3
<u>Dugoff et al</u> ⁽³²⁾	2004	33395	2.3%	5 (0.42)	7.9%	1.5
<u>Spencer et al</u> ⁽⁵⁰⁾	2005	4390	1.5%	5 (0.42)	14.1%	2.8
<u>Pilalis et al</u> ⁽⁴⁷⁾	2007	878	1.5%	5 (0.41)	23.1%	4.6
<u>Spencer et al</u> ⁽⁴²⁾	2008	47770	0.5%	5 (0.42)	14.6%	3.7
<u>Poon et al</u> ⁽⁴³⁾	2009	8051	1.9%	5 (0.38)	9.6%	2.0
<u>Herraiz</u> ⁽⁴⁴⁾	2010	172	9.3%*	5 (0.54)	12.5%	1.3

MoM: Múltiplos de la Mediana; **OR:** Razón de Disparidad; **R.R:** Riesgo Relativo

* Incidencia de todos los trastornos hipertensivos del embarazo



PROPÓSITO



- Validar una prueba de tamizaje que además de detectar los fetos con aneuploidía sea capaz de identificar adecuadamente y de una manera precoz las gestaciones que están en riesgo de desarrollar PE o BPN.
- Proponer su inclusión dentro del control prenatal de toda mujer gestante como parte de la prevención secundaria para lograr disminuir la alta morbi-mortalidad materna y fetal.



OBJETIVO GENERAL



- Determinar la validez diagnóstica y asociación de los marcadores séricos de I trimestre para aneuploidía, como prueba de tamizaje en la detección temprana de PE y neonatos con BPEG en una población obstétrica de origen latino (Bogotá, Colombia).



OBJETIVOS ESPECÍFICOS



- Establecer la distribución de las variables socio-demográficas, clínicas, obstétricas y perinatales en la población estudiada.
- Establecer la distribución de los valores séricos de PAPP-A y la cadena libre de la β -hCG en la población estudiada.
- Describir la frecuencia de los niveles séricos alterados de PAPP-A y/o cadena libre de la β -hCG en la población estudiada en general y por patología.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS



- Establecer la incidencia de Trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo en la población estudiada.
- Establecer la incidencia de PE, clasificándola en severa y leve en la población estudiada.
- Determinar la incidencia de B.P.N. para la edad gestacional, éste último discriminándolo en leve y severo, en la población estudiada.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS



- Establecer la asociación existente entre los niveles séricos de PAPP-A y la cadena libre de la β -hCG con la presentación de PE y/o BPEG
- Estimar la Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN, y razones de verosimilitud para la PAPP-A y la cadena libre de la β -hCG como predictores de PE en la población estudiada.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, para la PAPP-A y la cadena libre de la β -hCG como predictores de Neonatos con BPEG en la población estudiada.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS



- Establecer el punto de corte óptimo de los niveles séricos de PAPP-A que predicen la aparición de PE y/o Neonatos con BPEG.
- Establecer el punto de corte óptimo de los niveles séricos de β -hCG libre que predicen la aparición de PE y/o Neonatos con BPEG.
- Determinar la razón de disparidad (O.R) con sus respectivos IC de los marcadores séricos, como factores asociados a la aparición de PE y/o BPEG, en la población estudiada.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS



- Establecer el punto de corte óptimo de los niveles séricos de PAPP-A que predicen la aparición de PE y/o Neonatos con BPEG.
- Establecer el punto de corte óptimo de los niveles séricos de β -hCG libre que predicen la aparición de PE y/o Neonatos con BPEG.
- Determinar la razón de disparidad (O.R) con sus respectivos IC de los marcadores séricos, como factores asociados a la aparición de PE y/o BPEG, en la población estudiada.



METODOLOGÍA



- Se realizó un estudio de validez de prueba diagnóstica con énfasis en casos y controles, donde se pretendió encontrar asociación entre los marcadores séricos (factores) y el desarrollo de PE y/o neonatos con BPEG (desenlaces).
- En el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de julio de 2009 a 01 de julio de 2011.



METODOLOGÍA

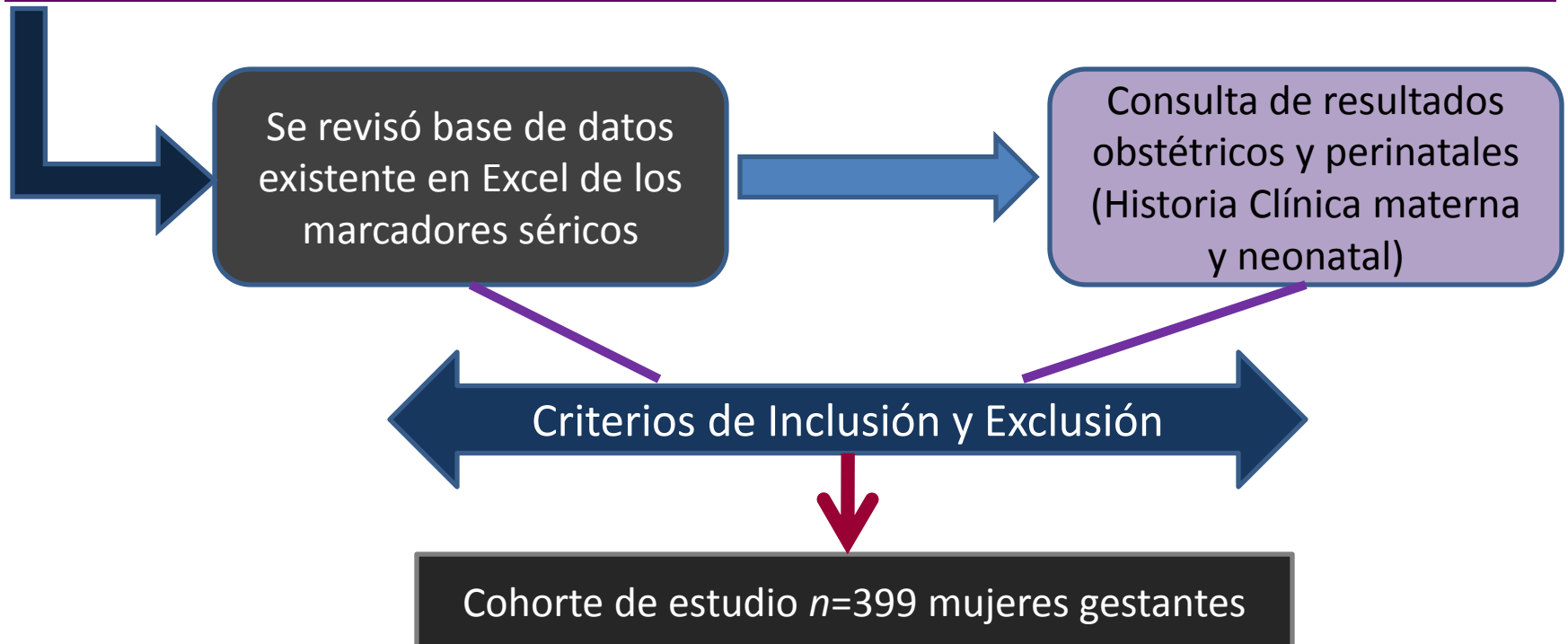


Población a estudio

Mujeres colombianas, con embarazos únicos a quienes se les tomó muestra para PAPP-A y β -hCG libre durante la semana 11 a 13 y 6 días.

En la empresa Diagnóstico Prenatal LTDA. (Bogotá – Colombia)

Muestreo secuencial cronológico.



DISEÑO DEL ESTUDIO

ANÁLISIS DE RESULTADOS

A. DESCRIPTIVO

Mediana y MoM marcadores
Frecuencia de marcadores alterados.
Incidencia PE y BPN

CRAS. OPERATIVAS DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA

Sensibilidad y Especificidad
VPP y VPN
RV (+) y (-)
Punto de corte

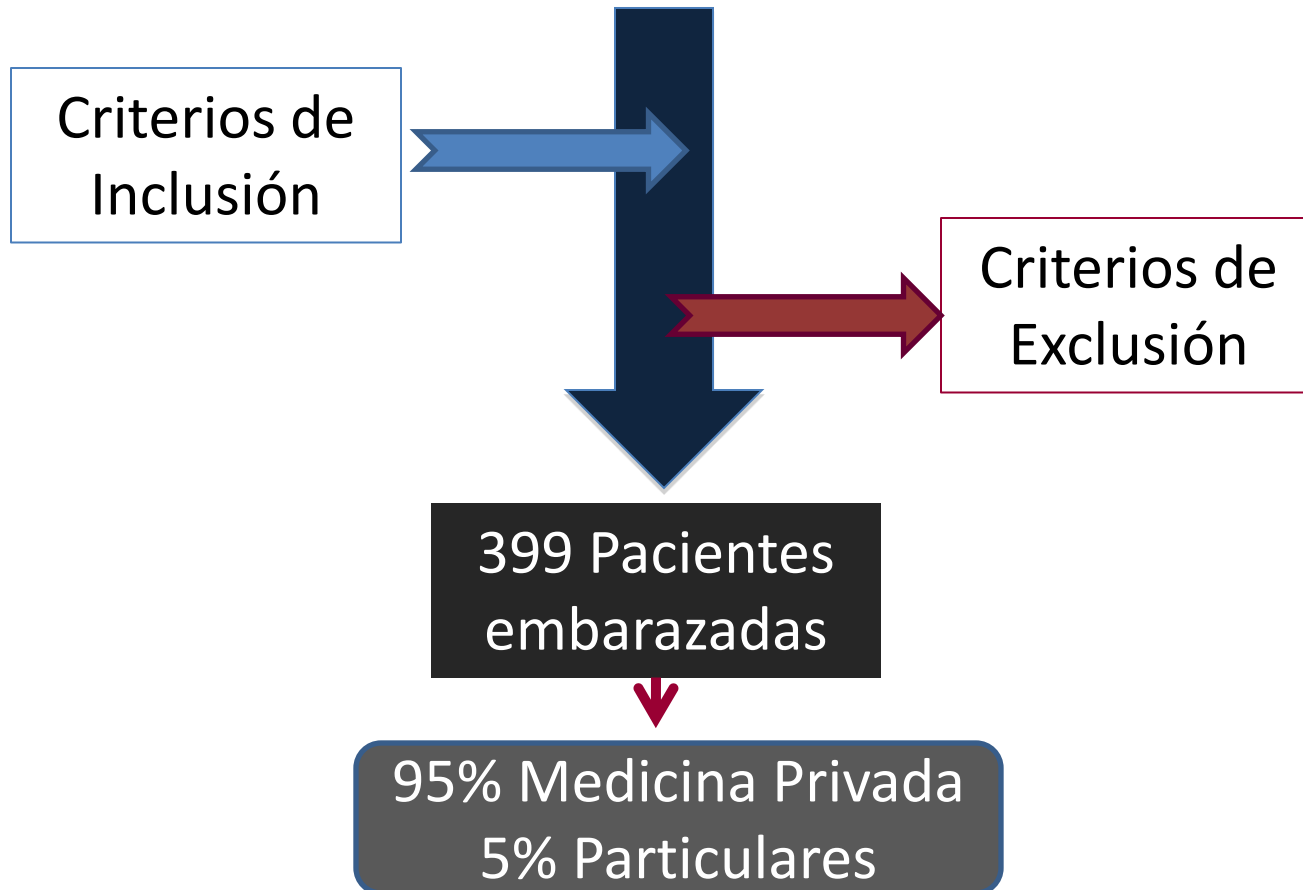
A. ASOCIACIÓN

O.R con IC 95% para PE severa y general.
O.R con IC 95% para BPEG < p5 Y BPN

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

RESULTADOS

Cohorte de 547 mujeres gestantes





ANÁLISIS DESCRIPTIVO



- Características Maternas Socio-Demográficas de la Cohorte en Estudio

<i>n=399</i>	Media / DE / Mediana	Mínimo -Máximo
Edad Materna (años)	33.2 +/- 4.2 (33)	19 - 45
Peso Materno (Kilos)	60.6 +/- 9.1 (59.6)	41 -105.1

DE: Desviación Estándar



ANÁLISIS DESCRIPTIVO



- Características Maternas Clínicas y Obstétricas de la Cohorte en Estudio

	N	%
Primigestantes	237	59.3
Multigestantes	162	40.6
Nulíparas	317	79.4
Multíparas	82	20.5
Pérdida Recurrente de la gestación	3	0.75
Tabaquismo	3	0.75
Fertilización in vitro	3	0.75
	1	0.25



ANÁLISIS DESCRIPTIVO



- Características de los Resultados Obstétricos y Perinatales.

<i>n</i> =399	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Edad Gestacional al parto	38,4	39	1.7	28	41
Peso (gramos)	3017,8	3040	489.8	800	4429
Talla (centímetros)	49,5	50	2,4	35	56
			N	%	
Vía del Parto					
Cesárea			112		28.2
Vaginal			284		71.05
Instrumentado			3		0.75
Sexo del Neonato					
Masculino			196		49.1
Femenino			203		50.8
Nacidos Vivos			395		98.99
Muerte Perinatal			4		1.01
Parto Pretérmino (<37 semanas)			43		10.7
Peso Adecuado para la Edad Gestacional			333		83.4
Macrosomía (≥4.000 grs)			8		2.0
DE: Desviación Estándar					



ANÁLISIS DESCRIPTIVO

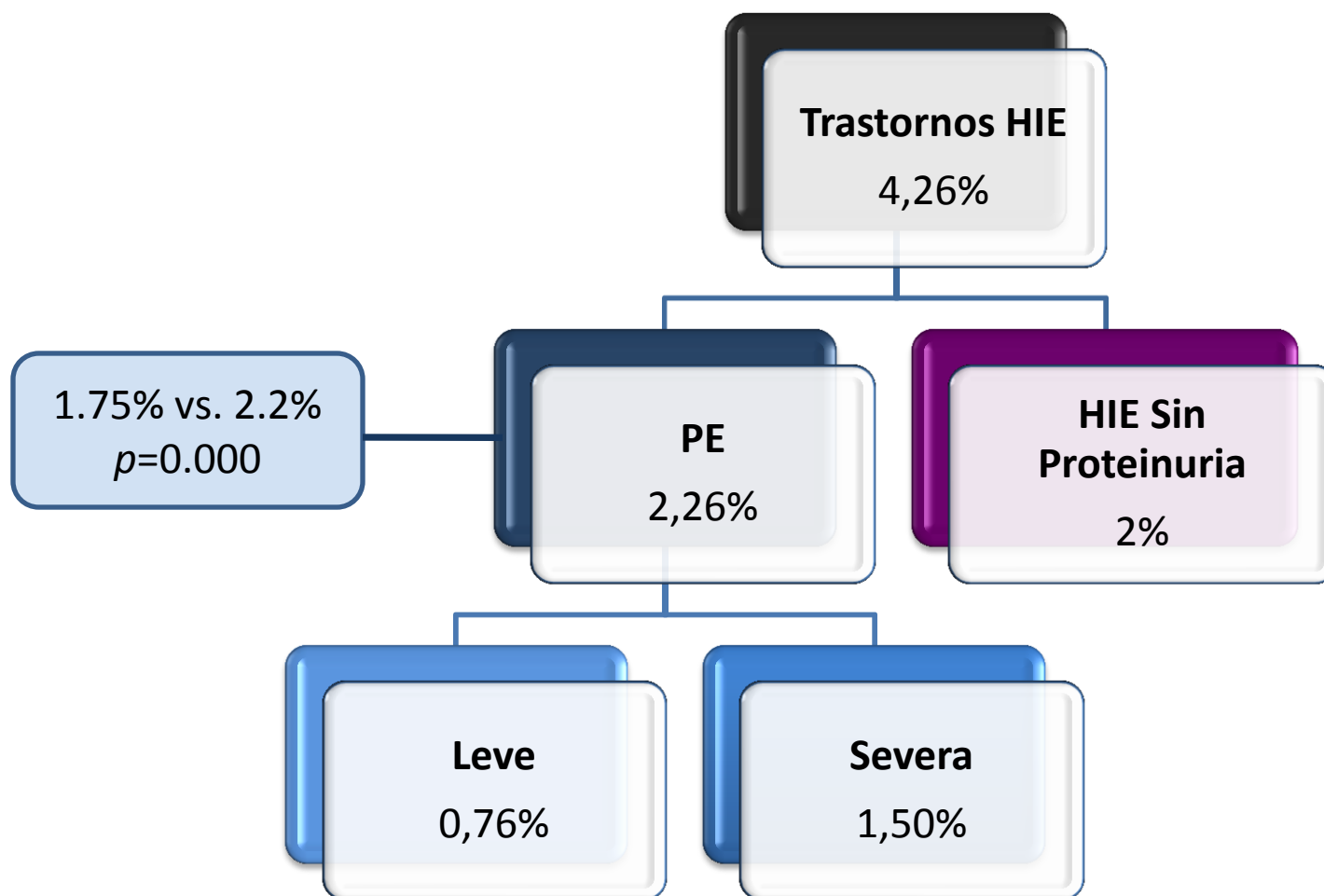


- Distribución de los Valores de los marcadores séricos

	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Valor absoluto β - hCG	37,09	28,41	28,2	4,65	364,20
MoM β - hCG	1,07	0,78	0,89	0,16	7,75
Valor absoluto PAPP-A	2410,70	368,93	6,74	0,55	24095
MoMPAPP-A	1,09	0,70	0,97	0,0006	4,62

MoM: Múltiplos de la Mediana, **DE:** Desviación Estándar

Incidencia de Preeclampsia





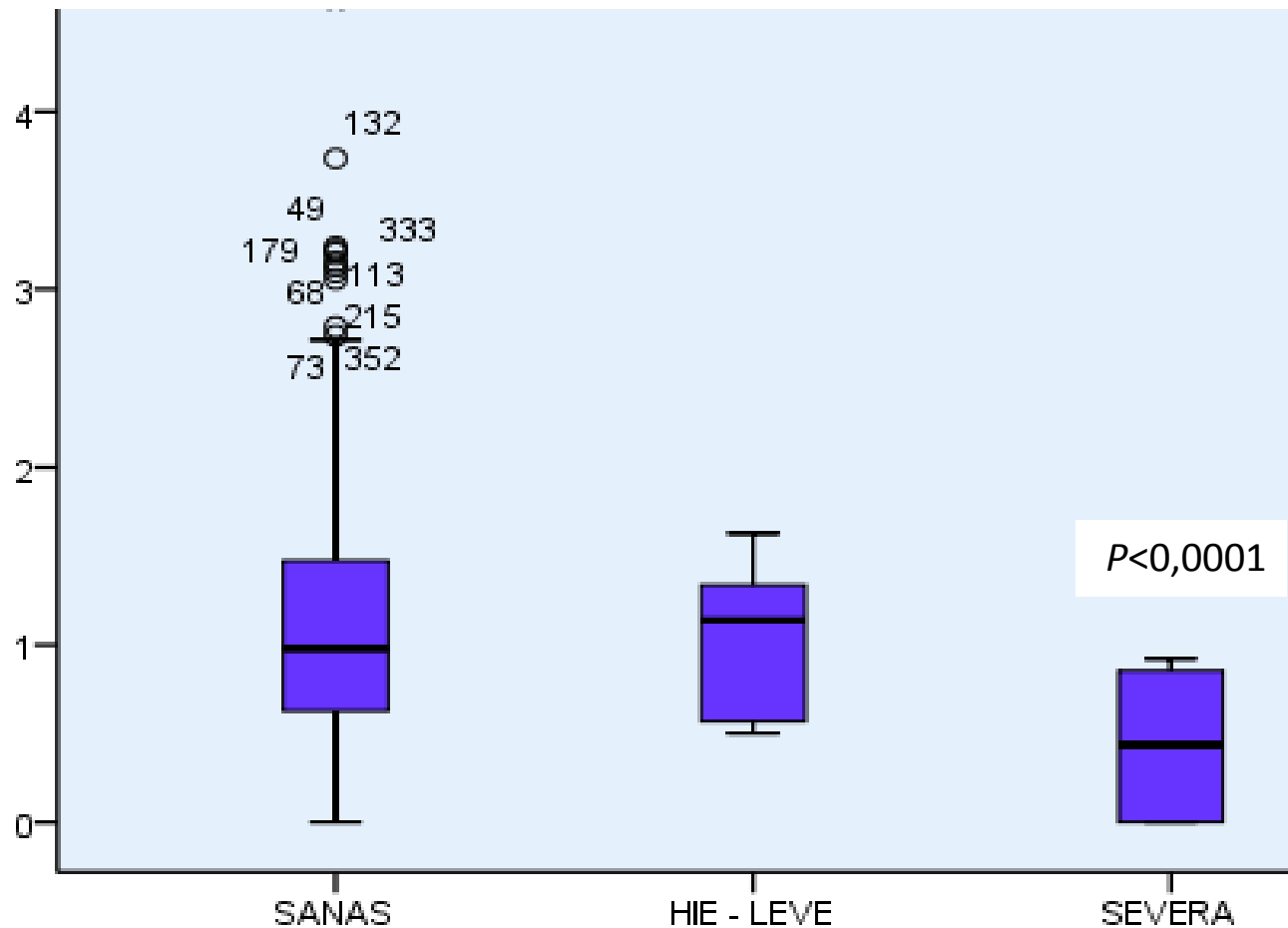
ANÁLISIS DESCRIPTIVO



- Estadísticos Descriptivos Maternos y Neonatales según presencia o no de trastornos Hipertensivos Inducidos por el embarazo.

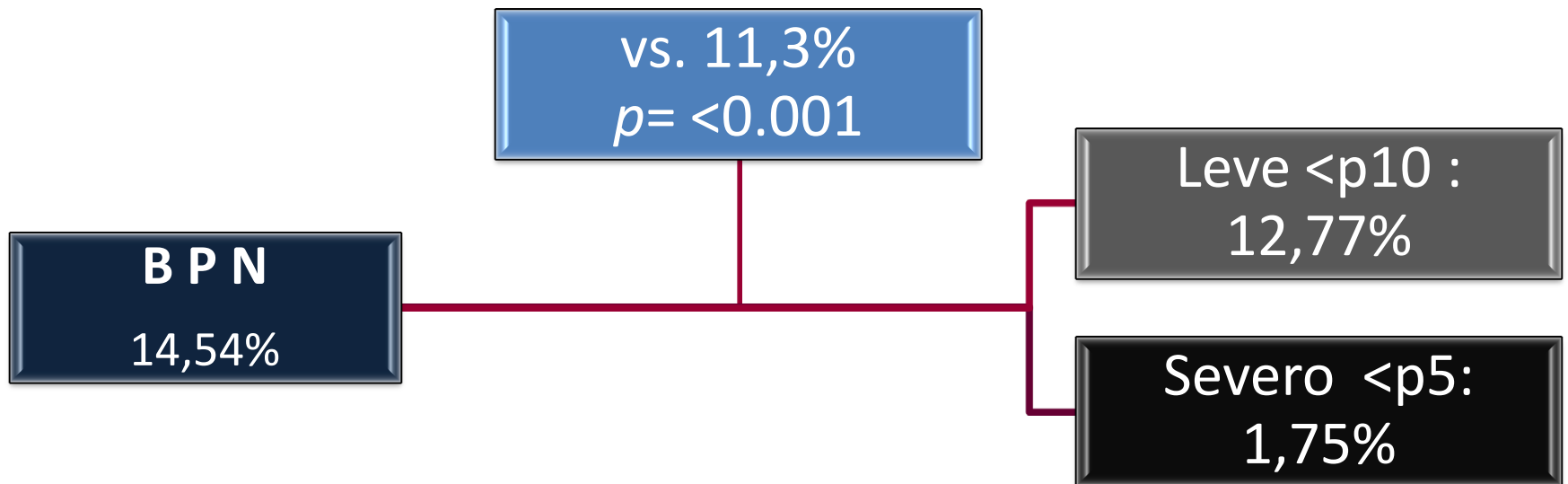
	Normal	HIE	PE leve	PE severa	P
Edad Materna (Años)	33.2	33.8	28.4	37.1	0,026
Peso Materno (Kilogramos)	59.5	67.2	61.9	52.5	0.216
Edad Gestacional al parto (Semanas)	39	38	37.,5	36.5	0.021
Peso neonato en gramos (gramos)	3039.6	2742.5	2880	2066	< 0,001
Talla Neonato en cm (centímetros)	49.6	48.6	50	45.5	<0,001
Valor β - hCG libre (Mediana)	35.3	28.2	27.5	34.6	0,494
MoM β - hCG libre (Mediana)	1.06	1.872	1.14	1.33	0.277
Valor PAPP-A (Mediana)	2378.22	3679.54	2336.84	2813.57	0.628
MoM PAPP-A (Mediana)	1.11	0.9277	1.31	0.44	0.020

PAPP-A en MoM, según presencia o no de Trastorno Hipertensivo Inducido por el Embarazo.





Incidencia de BPN y BPEG

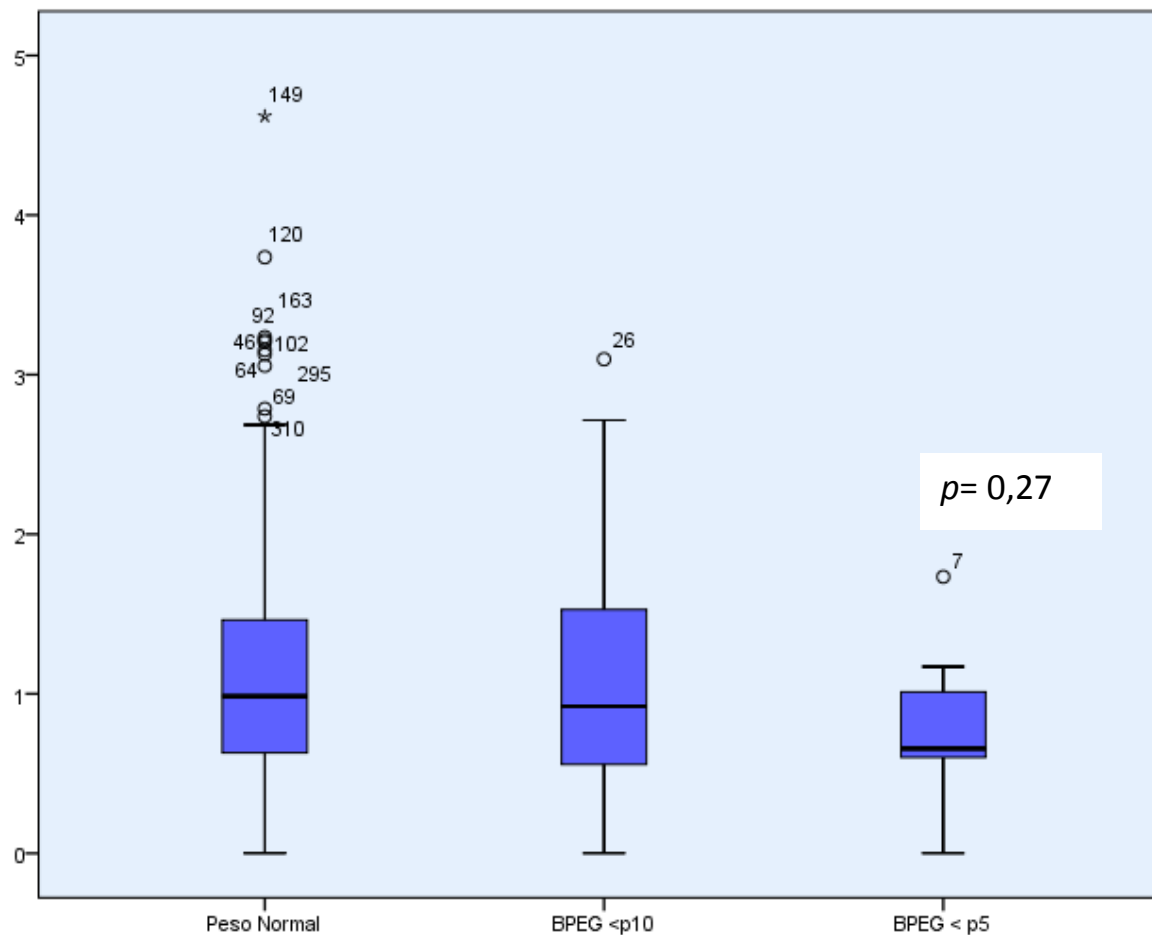




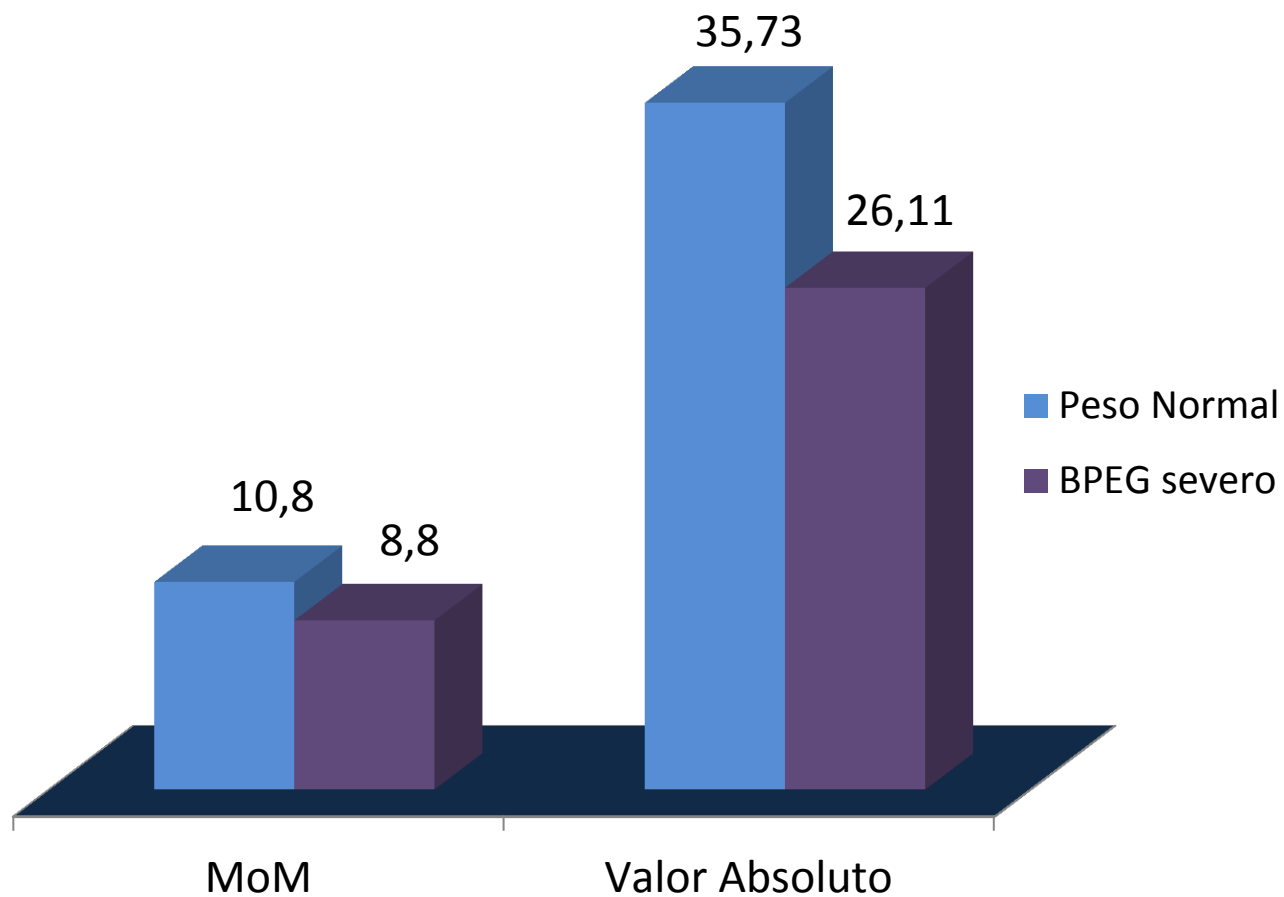
Características maternas, neonatales y de marcadores séricos según clasificación del peso al nacer

	Peso Adecuado al nacer	BPEG < p10	BPEG < p5	<i>p</i>
Edad Materna	33.1+/-4.22 (33)	33.2+/-4.36 (33.2)	38.8+/-2.61 (39.0)	< 0,001*
Peso Materno	60.7+/-9.21 (59.6)	58.6+/-8.72 (57.90)	58+/-7.62 (58.03)	0,394
EG al parto	38.79+/-1.37 (39)	38+/-2.72 (39)	37.79+/-2.12 (38)	0,408
Peso Neonato	3114,2+/-354.6 (3080)	2358.69+/-428.15 (2500)	1932,8+/-234.22 (1940)	< 0,001
Talla Neonato	50+/-2.01 (50)	46,5+/-2.56 (47)	45+/-0(45)	0,005
Valor β- hCG libre	35,16+/-29.9 (27.74)	35,7+/-19.84 (32.25)	26.11+/-8.58 (23.37)	0,498
MoM β- hCG libre	1,03+/-0.70 (0.87)	1.36+/-1.19 (1.08)	0,86+/-0.51 (0.88)	0,526
Valor PAPP-A	2402.09+/-3627 (7.5)	2543,99+/-4209.3 (6.23)	2828,32+/-3725 (6.08)	0,806
MoM PAPP-A	1.11+/-0.71 (0.98)	1.11+/-0.73 (0.92)	0,80+/-0.54 (0.66)	0,273

MoM de la PAPP-A según Peso al nacer

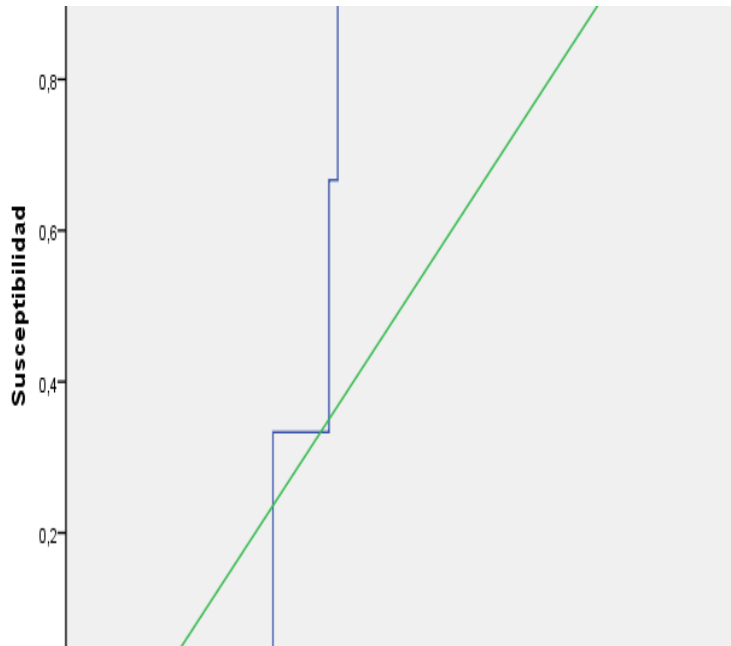


Analisis Comparativo β -hCG libre según Peso al nacer





2. Análisis Curva ROC



Ninguna de las curvas evaluadas incluidas en este análisis mostró una capacidad discriminatoria por encima de 0,8 la curva con la mejor área fue:

Preeclampsia leve y MoM
PAPP-A= 0.68

Variables resultado de contraste: MoM de la PAPP-A

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,682	,040	,278	,603	,761

Áreas Bajo la Curva ROC



	Cadena libre de la B- hcG EN MoM		
	Area	Limite Inferior	Limite superior
PE GENERAL	0,601	0,428	0,773
PE LEVE	0,541	0,193	0,888
PE SEVERA	0,629	0,443	0,816
BPN	0,584	0,504	0,664
BPEG <p10	0,604	0,522	0,687
BPEG <p5	0,43	0,207	0,653
PE GENERAL Y HIE	0,591	0,461	0,722
HIE	0,577	0,385	0,77
PE LEVE	0,541	0,193	0,888

	PAPP-A en MoM		
	Area	Limite Inferior	Limite superior
PE GENERAL	0,376	0,198	0,554
PE LEVE	0,682	0,603	0,761
PE SEVERA	0,223	0,066	0,381
BPN	0,489	0,396	0,563
BPEG <p10	0,496	0,407	0,585
BPEG <p5	0,379	0,186	0,572
PE GENERAL Y HIE	0,402	0,273	0,53
HIE	0,435	0,257	0,613
PE LEVE	0,682	0,603	0,761
PE SEVERA	0,223	0,066	0,381

	PAPP-A en Valor Absoluto		
	Area	Limite Inferior	Limite superior
PE GENERAL	0,574	0,399	0,749
PE LEVE	0,603	0,443	0,764
PE SEVERA	0,558	0,31	0,805
BPN	0,49	0,408	0,573
BPEG <p10	0,485	0,398	0,572
BPEG <p5	0,527	0,299	0,755
PE GENERAL Y HIE	0,565	0,419	0,712
HIE	0,553	0,316	0,791
PE LEVE	0,603	0,443	0,764
PE SEVERA	0,558	0,31	0,805

Comparativos Puntos de Corte



Marcadores Séricos	PC Literatura	PC Calculado p10	Diferencia %
MoM PAPP-A	0,38 – 0,50	0,368293	Menos 7,9%
MoM β -hCG libre	0,40 – 0,50	0,412268	Menos 17,5%

Puntos de Corte en MoM para todos los estados HIE calculados con la Curva ROC.

	MoM β -hCG	MoM PAPP-A
PE General	0,49907	0,00095
HIE	0,575159	0,503434
PE Leve	0,49907	0,650756
PE Severa	0,549834	0,00095

HIE: Hipertensivos Inducidos por el Embarazo; **PE:** Preeclampsia

Tabla 24. Puntos de Corte calculados con la Curva ROC para BPN referido en MoM.

	MoM β -hCG	MoM PAPP-A
BPN	0,563574	0,488882
BPEG <p10	0,563574	1,680332
BPEG <p5	1,126128	0,571669

BPN: Bajo peso al nacer, **BPEG:** Bajo peso para la edad gestacional.

Resumen de las características operativas de los MoM de la β -hCG libre y PAPP-A para el diagnóstico de PE y BPN, tomando el punto de corte para detección de aneuploidía.

PUNTO DE CORTE DE ANEUPLOIDIA

PE GENERAL

	Cadena Libre B-HCG MoM	PAPP-A en MoM
Sensibilidad	22,2 IC95%(0,00 - 54,94)	33,33 IC95%(0,00- 69,69)
Especificidad	81,3 IC95%(77,28 - 85,28)	83,59 IC95%(79,79 - 87,39)
VPP	2,67% IC95%(0,00 - 6,98)	4,48 IC95%(0,00 - 10,18)
VPN	97,84 IC95%(96,10 - 99,58)	98,19 IC95%(96,61 - 99,78)
RV Positiva	1,19 IC95%(0,34 - 4,10)	2,03 IC95%(0,79 - 5,26)
RV Negativa	0,9 IC95%(0,67 - 1,36)	0,80 IC95%(0,50 - 1,27)

BPN

GENERAL

	Cadena Libre B-HCG MoM	PAPP-A en MoM
Sensibilidad	24,14 IC95%(12,26 - 36,01)	13,79 IC95%(4,06 - 23,53)
Especificidad	82,11 IC95%(77,90 - 86,3)	82,70 IC95%(78,54 - 86,86)
VPP	18,67 IC95%(9,18 - 28,15)	11,94 IC95%(3,53-20,45)
VPN	86,42 IC95%(82,54 - 90,30)	84,94% IC95%(80,94-88,94)
RV Positiva	1,35 IC95%(0,81 - 2,25)	0,80 IC95%(0,40-1,58)
RV Negativa	0,92 IC95%(0,79 - 1,08)	1,04 IC95%(0,93 - 1,17)

Resumen de las características operativas de los MoM de la β -hCG libre y PAPP-A para el diagnóstico de PE y BPN, tomando el punto de corte los percentiles 90 y 10 respectivamente.

PE GENERAL		Cadena Libre β -hCG MoM	PAPP-A en MoM
	Sensibilidad	22,2 IC95%(0,00-54,94)	33,33 IC95%(0,00-69,69)
	Especificidad	90,3 IC95%(87,19-93,33)	90,51 IC95%(87,48-93,55)
	VPP	5,0 IC95%(0,00-13,00)	7,50 IC95%(0,00-16,91)
	VPN	98 IC95%(96,48-99,62)	98,33 IC95%(96,86-99,79)
	RV Positiva	2,28 IC95%(0,65-8,03)	3,51 IC95%(1,33-9,30)
	RV Negativa	0,86 IC95%(0,61-1,22)	0,74 IC95%(0,46-1,17)
BPN GENERAL		Cadena Libre β -hCG MoM	PAPP-A en MoM
	Sensibilidad	13,79 IC95%(4,06-23,53)	10,34 IC95%(1,65-19,04)
	Especificidad	90,62 IC95%(87,37-93,86)	90,03 IC95%(86,70-93,36)
	VPP	20,00 IC95%(6,35-33,65)	15,00 IC95%(2,68-27,32)
	VPN	86,07 IC95%(82,35-89,79)	85,52 IC95%(81,74-89,30)
	RV Positiva	1,47 IC95%(0,71-3,03)	1,04 IC95%(0,46-2,36)
	RV Negativa	0,95 IC95%(0,85-1,06)	1,00 IC95%(0,91-1,09)

Resumen de las características operativas de los MoM de la β -hCG libre y la PAPP-A, para el diagnóstico de BPN general y subclasificado, tomando como punto de corte el percentil 10.

		Cadena Libre β -HCG en MoM	PAPP-A en MoM
BPN	Sensibilidad	8,62 IC95%(0,54 - 16,71)	10,34 IC95%(1,65-19,04)
	Especificidad	89,97 IC95%(86,63 - 93,32)	90,27 IC95%(86,96-93,57)
	VPP	12,82 IC95%(1,05-24,59)	15,38 IC95%(2,78-27,99)
	VPN	85,20 IC95%(81,38 - 89,01)	85,47 IC95%(0,47-2,42)
	RV Positiva	0,86 IC95%(0,35 - 2,11)	1,06 IC95%(0,47-2,42)
	RV Negativa	1,02 IC95%(0,93-1,11)	0,99 IC95%(0,90-1,09)
BPEG Leve		Cadena Libre β -HCG en MoM	PAPP-A en MoM
	Sensibilidad	7,84 IC95%(0,00 - 16,20)	9,80 IC95%(0,66-18,95)
	Especificidad	89,88 IC95%(86,56- 93,221)	90,17 IC95%(86,89 - 93,45)
	VPP	10,26 IC95%(0,00 - 21,06)	12,82 IC95%(1,05-24,59)
	VPN	86,87 IC95%(83,23 - 90,51)	87,15 IC95%(83,54 - 90,76)
	RV Positiva	0,78 IC95%(0,29 - 2,09)	1,00 IC95%(0,41 - 2,43)
	RV Negativa	1,03 IC95%(0,94 -1,12)	1,00 IC95%(0,91 - 1,10)
BPEG Severo		Cadena Libre β -HCG en MoM	PAPP-A en MoM
	Sensibilidad	14,29 IC95%(0,00 - 47,35)	14,29 IC95%(0,00 - 47,35)
	Especificidad	90,26 IC95%(87,19 - 93,33)	90,26 IC95%(87,19-93,33)
	VPP	2,56 IC95%(0,00 - 8,81)	2,56 IC95%(0,00 - 8,81)
	VPN	98,32 IC95%(96,85 -99,79)	98,32 IC95%(96,85-99,79)
	RV Positiva	1,47 IC95%(0,23 - 9,23)	1,47 IC95%(0,23 - 9,23)
	RV Negativa	0,95 IC95%(0,70 - 1,29)	0,95 IC95%(0,70 - 1,29)

Resumen de las características operativas en MoM de la PAPP-A, para el diagnóstico de PE severa, tomando como punto de corte el percentil 10..

PE SEVERA		PAPP-A en MoM
	Sensibilidad	50,0 IC95%(1,66-98,34)
	Especificidad	90,79 IC95%(87,80-93,79)
	VPP	7,69 IC95%(0,00-17,34)
	VPN	99,16 IC95%(98,08-100)
	RV Positiva	5,43 IC95%(2,30-12,81)
	RV Negativa	0,55 IC95%(0,25-1,23)

Resumen de las características operativas de la β -hCG y la PAPP-A, para el diagnóstico de BPN general, leve y severo tomando como punto de corte el calculado en la curva ROC...

	B-HCG libre MoM	PAPP-A en MoM
BPN		
Sensibilidad	17,24 IC95%(6,66-27,82)	10,34 IC95%(1,65-19,04)
Especificidad	74,04 IC95%(69,23-78,86)	83,48 IC95%(79,38-87,58)
VPP	10,20 IC95%(3,70-16,71)	9,68 IC95%(1,51-17,84)
VPN	83,95 IC95%(79,62-88,27)	84,48 IC95%(80,45-88,50)
RV Positiva	0,66 IC95%(0,37-1,20)	0,63 IC95%(0,28-1,39)
RV Negativa	1,12 IC95%(0,98-1,28)	1,07 IC95%(0,97-1,19)
BPEG Leve		
Sensibilidad	13,73 IC95%(3,30-24,15)	76,47 IC95%(63,85-89,09)
Especificidad	73,70 IC95%(68,92-78,48)	16,76 IC95%(12,68-20,84)
VPP	7,14 IC95%(1,53-12,75)	11,93 IC95%(8,26-15,59)
VPN	85,28 IC95%(81,10-89,47)	82,86 IC95%(73,31-92,40)
RV Positiva	0,52 IC95%(0,26-1,06)	0,92 IC95%(0,78-1,08)
RV Negativa	1,17 IC95%(1,03-1,33)	1,40 IC95%(0,81-2,43)
BPEG Severo		
Sensibilidad	57,14 IC95%(13,34 - 100)	14,29 IC95%(0,00 - 47,35)
Especificidad	35,90 IC95%(31,01 - 40,79)	78,46 IC95%(74,25 - 82,67)
VPP	1,57 IC95%(0,00 - 3,30)	1,18 IC95%(0,00 - 4,05)
VPN	97,90 IC95%(95,20 -100)	98,08 IC95%(96,39 - 99,76)
RV Positiva	0,89 IC95%(0,47-1,90)	0,66 IC95%(0,11 - 4,11)
RV Negativa	1,19 IC95%(0,50-2,84)	1,09 IC95%(0,80 - 1,48)

Valores alterados de los marcadores séricos para BPN y BPEG según p10

	MoM β -hCG libre	MoM PAPP-A	Valor β -hCG libre	Valor PAPP-A
Sin BPN	35 <u>(8,8%)</u>	32 <u>(8,0%)</u>	36 (9,0%)	31 <u>(7,8%)</u>
BPN	6 <u>(14,6%)</u>	6 <u>(15,7%)</u>	3 (7,6%)	5 <u>(13,8%)</u>
BPEG <p10	4 <u>(9,75%)</u>	5 <u>(13,1%)</u>	3 (7,6%)	5 <u>(13,8%)</u>



ANÁLISIS BIVARIADO



Análisis Bivariado entre las Variables Maternas y la presentación de PE.

	Preeclampsia General	Preeclampsia Severa
	Valor de p	Valor de p
MoM PAPP-A	0,102	0,018 
MoM β -hCG libre	0,021 	0,426
Edad Materna	0,450	0,032 
Peso Materno	0,563	0,289
Paridad	0,909	0,623
Tabaquismo	0,999	0,999
Fertilización In vitro	1,000	1,000



ANÁLISIS MULTIVARIADO



Modelo Multivariado para PE General de PAPP-A y β -hCG libre
ajustando por edad y Peso Materno.

		B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% para OR	
						Inferior	Superior
Paso 1 ^a	MoM β -hCG libre	,439	,204	,031	1,551	1,040	2,314
	MoM PAPP ^a 	-,652	,433	,132	,521	,223	1,217
	Edad	,056	,059	,344	1,058	,942	1,187
	Peso Materno	,015	,025	,544	1,015	,966	1,067
	Paridad 	-,156	,605	,796	,855	,261	2,802
	Constante	-5,620	2,668	,035	,004		



ANÁLISIS MULTIVARIADO



Modelo Multivariado para PE Severa para PAPP-A y β -hCG libre ajustado por edad materna, peso materno y paridad.

		B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% para OR	
						Inferior	Superior
Paso 1 ^a	MoM PAPP-A 🍷	-2,276	1,014	,025	,103	,014	,749
	MoM β -hCG libre	,303	,399	,448	1,353	,619	2,958
	Edad Materna	,230	,109	,035	1,258	1,017	1,557
	Peso Materno 🍷	-,064	,057	,261	,938	,839	1,049
	Paridad	,274	,926	,767	1,315	,214	8,076
	Constante	-7,096	5,160	,169	,001		



ANÁLISIS BIVARIADO



Análisis Bivariado entre las Variables Maternas y la presentación de BPN – BPEG severo.

	BPN General Valor de P	BPEG <p5 Valor de P
MoM B-hCG libre	0,026 	0,437
MoM PAPP-A	0,792	0,275
Edad	0,203	0,001 
Peso	0,062	0,446
Paridad	0,907	0,274
Fumadora	0,377	0,999
FIV	1,0	1,000



ANÁLISIS MULTIVARIADO



Modelo multivariado para BPN para PAPP-A y β -hCG libre ajustado por Edad, peso materno y paridad.

		B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% para OR	
						Inferior	Superior
Paso 1 ^a	MoM β -hCG libre	,279	,161	,083	1,322	,965	1,811
	MoM PAPP-A 	-,158	,215	,461	,854	,560	1,301
	Peso Materno 	-,036	,019	,062	,965	,929	1,002
	Edad Materna	,053	,036	,141	1,054	,983	1,131
	Tabaquismo	1,704	1,466	,245	5,495	,311	97,227
	Paridad	,089	,359	,803	1,094	,541	2,211
	Constante	-1,511	1,751	,388	,221		



ANÁLISIS MULTIVARIADO



Modelo Multivariado para BPEG severo para PAPP-A y β -hCG libre ajustado por Edad, Peso Materno y Paridad.

		B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% OR	
						Inferior	Superior
Paso 1 ^a	MoM β -hCG libre	-1,217	1,026	,236	,296	,040	2,212
	MoM PAPP-A	-,350	,771	,649	,704	,156	3,190
	Edad Materna	,379	,127	,003	1,461	1,138	1,876
	Peso Materno	-,064	,055	,243	,938	,843	1,044
	Paridad	,756	,833	,364	2,131	,417	10,899
	Constante	-12,546	5,797	,030	,000		



ANÁLISIS ASOCIACIÓN



Tabla 44. O.R para el desarrollo de PE Severa, con factores PAPP-A y β - hCG libre alterados

	O.R	IC 95%
MoM PAPP-A	0,10	0,14– 0,749
MoM β -hCG libre	1,35	0,619 – 2,958

Tabla 45. O.R para el desarrollo de BPN, con factores PAPP-A y β - hCG libre alterados

	O.R	IC 95%
MoM PAPP-A	0,461	0,560 – 1,301
MoM β -hCG libre	0,083	0,965 – 1,811



DISCUSIÓN



- Se enroló una población de gestantes colombianas (latinas) donde presumimos la incidencia tanto de PE como de BPN era mayor a la reportada en otros estudios
- El número de gestantes en nuestro estudio fue menor que las reportadas en investigaciones multicéntricas.
- La incidencia de PE hallada en nuestra cohorte fue significativamente mayor a la publicada en otros estudios.



DISCUSIÓN



- 2/3 partes de las pacientes desarrollaron PE de tipo severo, (literatura solo se reporta que el 25% son PE severo) → más importante el diagnóstico temprano de la mism.a
- Nuestros hallazgos confirman los resultados previos: En los embarazos que desarrollan PE y/o BPN se tienen concentraciones séricas de PAPP-A reducidas entre las semanas 11 a 13 y 6 días
- Los niveles de la PAPP-A están inversamente relacionados con la severidad de la enfermedad → menores en PE severa vs PE leve o HIE y/o BPEG severo vs leve



DISCUSIÓN



- Encontramos una disminución gradual en los valores de la β -hCG libre en MoM y en valor absoluto en BPN.
- Curva ROC de los MoM de la PAPP-A: tasa de detección para PE leve de 0.68, similar a la reportada en literatura. Para BPN pobre capacidad discriminatoria
- Curva ROC de los MoM de la β -hCG libre: PE general de 0,62 y para BPEG leve de 0.60.



DISCUSIÓN



- Punto de corte calculado de acuerdo al p10 para la PAPP-A fue 7.9% menor a los publicados en la literatura, y el de la β -hCG libre 17.5% inferior (coincide con investigaciones en una población similar)
- Los MoM de la PAPP-A $< p10$ y los MoM de la β -hCG libre $> p90$ como prueba diagnóstica $\rightarrow$ Especificidades por encima de 90%, VPN cercanos al 100%, y RV (+) para PE.
- Las sensibilidades fueron muy bajas: No se consideran buenas pruebas de tamizaje



DISCUSION



- A las semanas 11 a 13 y 6 días de gestación los niveles de PAPP-A y de β -hCG libre estuvieron $\leq p10$ en cerca del 7.5% y el 5% respectivamente
- El 15.7% y el 14.6% de los niveles de PAPP-A y β -hCG libre estuvieron alterados en los embarazos que luego desarrollaron BPN.
- El incremento de riesgo específico de cada paciente de desarrollar PE severa, fue dado por los bajos niveles de MoM de la PAPP-A y por el aumento en la edad materna.



DISCUSIÓN



- El modelo explicó el 25% de los casos de PE severa y el 27.5% de los casos de BPEG severo.



- Indica que no incluimos todas las variables de mayor peso en el desarrollo de la PE y del BPN.
- Una paciente con niveles alterados de β -hCG libre durante el 1er trimestre del embarazo tiene mayor probabilidad de desarrollar PE general vs. paciente con niveles adecuados



DISCUSIÓN



- La PAPP-A → Factor de protección para el desarrollo de PE severa: niveles normales o elevados durante las semanas 11 a 13 6 días disminuyen la probabilidad de desarrollar PE severa.
- Debilidades de nuestro estudio:
 - Número de pacientes enroladas
 - Número de casos
 - Todas las pacientes contaban con medicina privada y particular (estratos socio-económicos 4, 5 y 6)



CONCLUSIONES



- Existe asociación entre los valores alterados de PAPP-A y de β -hCG libre, valorados a la semana 11 a 13 ^{6/7} con la incidencia de PE y BPN en fetos cromosómicamente normales, en una población latina.
- Evidencia de niveles significativamente más bajos a medida que aumentaba la severidad de la enfermedad.
- Los marcadores por sí solos no son efectivos como herramientas de tamizaje debido a su sensibilidad baja.



RECOMENDACIONES



- Se debe desarrollar un programa que incluya otras variables maternas y marcadores adicionales que provean un aumento en la tasa de detección de PE y BPN.
- Es importante calcular el punto de corte óptimo para cada marcador sérico y para cada desenlace.
- Los niveles alterados de PAPP-A modifican la probabilidad post test de PE severa.



RECOMENDACIONES



- Hasta la fecha no se han identificado intervenciones preventivas efectivas basadas en los resultados de éstos marcadores séricos.
- En el caso de que la(s) prueba(s) estuviera(n) alterada(s) aumentar la vigilancia tanto a la paciente como a su feto en búsqueda de una detección temprana, y según la presencia de al menos un factor de riesgo clínico u obstétrico, adicionar ASA 75 mg/día desde el I trimestre hasta la semana 35; RR: 0.75 IC 95% [0.66 -0.85]⁵³.



RECOMENDACIONES



- No valdría la pena generar un estrés innecesario en la paciente y su obstetra debido a que los valores predictivos positivos son muy bajos (15 a 20%).
- Recomendamos futuras investigaciones en el tema, no solo porque encontramos asociación entre los marcadores séricos y el desarrollo de PE y/o BPEG y una mayor incidencia de los desenlaces en nuestras pacientes comparadas con la reportada en la literatura, sino porque valdría la pena incluir un mayor número de pacientes, de todos los estratos socioeconómicos, donde la prueba se podría comportar de manera diferente.



REFERENCIAS



2. Gagnon A, Wilson RD, SOGC Genetics committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. J Obstet Gynaecol Can 2008 oct; 217: 917 -932.
3. 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 gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER trial). Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1446–51.
4. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG 2000; 107:1265–1270.
5. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat Diagn 2002; 22:778-82.
6. 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.



REFERENCIAS



7. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-67.
8. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15–9.
9. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147–52.
10. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides K. First trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:637–43.
- Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(4):211–2.
15. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:23-33.

GRACIAS

