



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

PAPP-A baja en el primer trimestre de gestación como predictor de pronóstico perinatal adverso

Autora:

Amaia Fernández Bonet

Director:

Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma

ÍNDICE

RESUMEN.....	III, IV
1.INTRODUCCIÓN.....	Pag.1
1.1. Proteína plasmática A asociada al embarazo.....	Pag 1
1.1.1. Estructura molecular.....	Pag 1
1.1.2. Síntesis y niveles alcanzados durante el embarazo.....	Pag 1
1.1.3. Funciones fisiológicas.....	Pag 1
1.1.4. Relación con aberraciones cromosómicas.....	Pag 2
1.1.5. Otras complicaciones asociadas a niveles bajos de PAPP-A.....	Pag 2
1.2. Defectos congénitos.....	Pag 3
1.2.1. Introducción.....	Pag 3
1.2.2. Enfermedades cromosómica.....	Pag 4
1.2.2.1. Trisomías autosómicas.....	Pag 5
1.2.2.2. Anomalías de los cromosomas sexuales.....	Pag 8
1.3. Cribado prenatal de las enfermedades cromosómicas.....	Pag 9
1.3.1. Introducción.....	Pag 9
1.3.2. Identificación de las gestantes de riesgo.....	Pag 9
1.3.2.1. Marcadores clínicos.....	Pag 10
1.3.2.2. Marcadores bioquímicos.....	Pag 10
1.3.2.3. Marcadores ecográficos.....	Pag 11
1.3.2.4. Triple cribado del primer trimestre.....	Pag 15
1.3.2.4.1. Fundamentos del cribado.....	Pag 15
1.3.2.4.2. Situación a nivel nacional e internacional del cribado prenatal	Pag 17
1.3.2.4.3. Interpretación del cribado del primer trimestre.....	Pag 19
1.3.2.5. Prueba prenatal no invasiva.....	Pag 20

1.3.3. Confirmación diagnóstica de las cromosomopatías.....	Pag 21
1.3.3.1. Amniocentesis.....	Pag 21
1.3.3.1.1. La técnica.....	Pag 21
1.3.3.1.2. Procesamiento de la muestra obtenida.....	Pag 22
1.3.3.1.3. Complicaciones.....	Pag 22
1.3.3.2. Biopsia corial.....	Pag 24
1.3.3.2.1. La técnica.....	Pag 24
1.3.3.2.2. Complicaciones.....	Pag 25
1.3.3.3. Cordocentesis.....	Pag 26
1.3.3.3.1. La técnica.....	Pag 26
1.3.3.3.2. Complicaciones.....	Pag 26
2. OBJETIVOS	Pag 28
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pag 28
4. RESULTADOS.....	Pag 29
4.1. Resultados del análisis global.....	Pag 29
4.2. Análisis de la incidencia de anomalías cromosómicas	Pag 30
4.3. Resultados según el valor de PAPP-A.....	Pag 31
4.3.1. Resultados generales en gestaciones con PAPP-A 0.2-0.4 MoMs.....	Pag 32
4.3.2. Resultados generales en gestaciones con PAPP-A<0.2 MoMs.....	Pag 33
4.4. Análisis de la incidencia de aborto y CIR en función del valor de PAPP-A.....	Pag 34
4.4.1 Riesgo de aborto.....	Pag 34
4.4.2. Riesgo de CIR.....	Pag 35
5. CONCLUSIONES.....	Pag 35
6. DISCUSIÓN.....	Pag 36
7. BIBLIOGRAFÍA.....	Pag 40

RESUMEN

La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es una glicoproteína producida por la placenta cuya actividad es esencial en el proceso de placentación y crecimiento fetal. Niveles bajos de esta proteína en suero materno durante el primer trimestre de gestación son predictivos de anomalías cromosómicas, como la trisomía 21, la trisomía 13, la trisomía 18, triploidías y aneuploidías de cromosomas sexuales. Por esta razón, el cribado prenatal de cromosopatías del primer trimestre incluye la medición de la PAPP-A y de la β -HCG, la translucencia nucal por ecografía y la edad materna. Además, niveles bajos de la PAPP-A se relacionan con complicaciones obstétricas como abortos espontáneos, crecimientos intrauterinos retardados, preeclampsia, partos pretérminos y oligoamnios .

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es evaluar la incidencia de anomalías cromosómicas y el pronóstico perinatal en las mujeres que han tenido niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre de gestación en el Hospital Universitario de Basurto durante el año 2015. Como objetivo secundario se ha establecido el determinar si la incidencia de estos eventos adversos que se estudian ha sido mayor cuanto menor era el valor de la PAPP-A.

Material y métodos: El estudio recogido en este trabajo es un estudio retrospectivo que incluye a todas las gestantes a las que se realizó el cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre en el Hospital Universitario de Basurto durante el año 2015. Se han seleccionado las gestantes cuyo nivel de PAPP-A en el cribado fue inferior a 0.4 MoMs (múltiplos de la mediana) y se han revisado sus historias clínicas a través de la aplicación “Clinic” de Osakidetza. Para analizar si los eventos adversos gestacionales se han dado con mayor frecuencia cuanto menor era el valor de la PAPP-A, se ha dividido a todas las gestantes que tuvieron la PAPP-A baja en dos grupos en función del valor de ésta, por un lado las que tenían valores entre 0.2 y 0.4 MoMs, y por otro las que la tenían por debajo de 0.2 MoMs. Posteriormente, se ha hecho un análisis descriptivo de los resultados obtenidos.

Resultados: El 6.86% de las mujeres que participaron en el cribado prenatal del primer trimestre en el HUB en el año 2015 obtuvo un resultado de PAPP-A baja. El 41.07% de estas gestantes sufrió algún tipo de evento adverso durante su embarazo,

siendo los abortos espontáneos lo que se produjo con mayor frecuencia, seguido de las cromosomopatías y de los partos pretérminos. En cuanto al análisis de datos en función del valor de la PAPP-A, curiosamente, la incidencia de eventos adversos ha sido mayor en el grupo de gestantes con la PAPP-A entre 0.2 y 0.4 MoMs, que en las gestantes cuya PAPP-A era inferior a 0.2 MoMs. La única patología que se ha producido con mayor frecuencia en el grupo con la PAPP-A excesivamente baja (menor de 0.2 MoMs) ha sido el crecimiento intrauterino retardado.

Conclusiones: El elevado número de eventos adversos registrados en este estudio corrobora lo descrito por la bibliografía científica, que en las mujeres en las que se observa esta proteína baja durante el primer trimestre, la incidencia de complicaciones gestacionales es muy elevada. Sin embargo, se debe recalcar que el 58.93% de las mujeres a las que se detectó un nivel bajo de PAPP-A, tuvo una gestación normal, un parto eutócico y un recién nacido sano. Por lo que, el detectar esta proteína anormalmente baja debe alertar de la posibilidad de sufrir alguna anomalía gestacional, pero teniendo en cuenta que en más de la mitad de los casos de este estudio el curso gestacional ha sido normal.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A).

1.1.1. Estructura molecular.

La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) fue descubierta por Lin y Halbert en 1974. Es una glicoproteína con un 19% de hidratos de carbono y un alto peso molecular (80.000 Da).

La forma circulante es dimérica. Tiene una estructura idéntica a la de la α 2-macroglobulina de origen hepático, cuya función principal es la de inhibir proteasas. Por otra parte, tiene una propiedad muy interesante que permite separarla de dicha macroglobulina en el curso de la purificación, como es la de ligarse a la heparina (1).

1.1.2. Síntesis y niveles alcanzados durante el embarazo.

Esta proteína se sintetiza en la placenta y la decidua. Algunos autores publicaron un trabajo en el que referían que dicha proteína puede sintetizarse también en el endometrio decidualizado, en el plasma seminal, en las células de Leydig y en las células epiteliales de la *rete testis* (2). Igualmente, se ha identificado en el líquido folicular.

Sus niveles en la circulación materna aumentan progresivamente desde la séptima semana hasta el término del embarazo. En el momento que el crecimiento placentario se detiene, alrededor de la 35 semana de amenorrea, coincidiendo con la meseta de la curva del lactógeno placentario humano (hPI) (proteína sintetizada también por la placenta), los niveles de PAPP-A continúan aumentando (1).

1.1.3. Funciones fisiológicas.

Esta proteína permite la actividad mitogénica normal, la diferenciación y la invasión del trofoblasto; por lo que es esencial en el proceso de placentación y crecimiento fetal (3).

Respecto a la actividad biológica, se sabe que inhibe por una parte a las proteasas por su similitud con la α 2-macroglobulina, y por otra, a la elastasa granulocitaria.

Esta enzima no solo digiere la elastina, sino también el colágeno, y al considerar que éste forma la matriz esencial intracelular, se puede pensar que la PAPP-A quizá pueda ejercer un papel “protector”, limitando la proliferación del trofoblasto en el tejido decidual. Esto explica que niveles bajos de PAPP-A en sangre materna sean indicadores de posibles complicaciones asociadas con una pobre perfusión placentaria (4). Además, se acepta que desempeña un importante papel inmunológico (5).

Sin embargo, hay que señalar que en la actualidad se está lejos de conocer el papel que esta proteína tiene en la fisiología humana.

1.1.4. Relación con anomalías cromosómicas.

Diversos estudios a partir de la década 1990 han demostrado que niveles bajos de PAPP-A en suero durante el primer trimestre de embarazo son predictores de anomalías cromosómicas fetales, incluyendo el síndrome de Down (trisomía 21), síndrome de Edwards (trisomía 18), síndrome de Patau (trisomía 13); así como de aneuploidías en los cromosomas sexuales (6), (7).

Además, los niveles de PAPP-A en suero materno se ha visto que tienen una relación inversamente proporcional con la severidad de las anomalías cromosómicas. Anomalías relativamente leves de cromosomas sexuales cursan con niveles de PAPP-A superiores de los que se observan en el síndrome de Down, y a su vez éstos son superiores a los observados en el síndrome de Patau y de Edwards (8).

1.1.5. Otras complicaciones asociadas a bajos niveles de PAPP-A.

Independientemente de las alteraciones cromosómicas que se ha visto que están relacionadas con niveles bajos de PAPP-A, cada vez está más reconocido que estas determinaciones por debajo de lo normal implican también mayor riesgo de padecer otras complicaciones obstétricas (3), (9), (10). Estas complicaciones están relacionadas con una mala función placentaria e incluyen eventos como abortos espontáneos, crecimientos intrauterinos retardados (CIR), desórdenes hipertensivos maternos, partos pretérminos, oligoamnios y desprendimientos prematuros de placentas normoinsertas (DPPNI).

Un metaanálisis publicado recientemente (11) afirma que los niveles de PAPP-A situados por debajo del percentil 5 (0.4 MoMs) se asocian con un resultado adverso del embarazo. Esa asociación es aún más fuerte cuando los niveles se sitúan por debajo del percentil 1 (0.2 MoMs). Sin embargo, los valores predictivos son pobres y por tanto, aunque las mujeres con una baja PAPP-A tienen un riesgo mayor de sufrir un evento adverso, la gran mayoría tendrán una gestación normal y al mismo tiempo, la mayoría de las mujeres con una complicación gestacional habrán tenido niveles normales de PAPP-A.

1.2. DEFECTOS CONGÉNITOS.

1.2.1. Introducción.

El concepto de diagnóstico prenatal es muy amplio y podría entenderse como cualquier acción diagnóstica acerca del feto y su entorno que se realiza durante el embarazo, antes del nacimiento. Sin embargo, este término se utiliza con preferencia para describir la detección prenatal de las anomalías o los defectos congénitos.

La Organización Mundial de la Salud define “defecto congénito” como “toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple.

Clásicamente, los defectos congénitos se clasifican en tres grandes grupos (5):

- **Anomalías cromosómicas:** Afectan al 0.5-0.6% de todos los fetos y representan alrededor del 12% de todos los defectos congénitos.
- **Enfermedades hereditarias mendelianas:** Afectan al 1.4% de todos los fetos y representan alrededor del 28% de todos los defectos congénitos.
- **Malformaciones:** Afectan al 2-3% de todos los fetos y representan alrededor del 60% de todos los defectos congénitos.

El diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas y de las enfermedades hereditarias mendelianas exige la obtención de una muestra fetal, ya sea líquido amniótico, vellosidades coriales o sangre fetal; mientras que el diagnóstico de las malformaciones fetales se realiza básicamente mediante la imagen ecográfica (5).

El impacto del diagnóstico prenatal en las interrupciones voluntarias del embarazo es muy reducido (2-5%). Este recurso sólo entrará en consideración en algunos casos. En la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico prenatal proporcionará tranquilidad a unos padres angustiados o facilitará la adopción de decisiones terapéuticas intrauterinas capaces de aliviar la condición fetal. En todos los casos, la alerta condicionada por el diagnóstico prenatal permitirá una mejor atención obstétrica y neonatal (5).

1.2.2. Enfermedades cromosómicas

El ser humano tiene 46 cromosomas, 44 autosómicos y 2 sexuales (XX en la mujer, XY en el varón). Los términos que se utilizan para definir las anomalías cromosómicas son (5):

- **Trisomía:** Situación patológica en la que existe un cromosoma de más.
- **Monosomía:** Situación patológica en la que hay un cromosoma de menos.
- **Poliploidía:** Situación patológica en la que existe un número múltiple del número haploide de cromosomas (triploidías de 69 cromosomas, tetraploidías de 92 cromosomas).

Dos terceras partes de las **poliploidías** se originan por la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides. Cuando existe material genético adicional de origen paterno, lo más frecuente es que se produzca una mola hidatiforme parcial y no se detecten estructuras fetales. Cuando el material adicional es materno, tanto el feto como la placenta presentan una restricción grave del crecimiento. Este tipo de anomalías determinan aproximadamente el 20% de los abortos tempranos.

Tanto las trisomías como las monosomías se engloban dentro de los trastornos denominados **aneuploidías**. Este término hace referencia a que existe un número de cromosomas que no es un múltiplo exacto del número haploide de 23; por ejemplo 45 o 47.

Dentro de las aneuploidías, las trisomías son mucho más frecuentes que las monosomías. Estas alteraciones suelen producirse por un fallo en la disyunción; cuando se completa la meiosis en el momento de la ovulación, una célula recibe un

cromosoma de más y otra un cromosoma de menos. Tras la unión de los gametos se producirán, respectivamente, trisomías y monosomías.

En realidad, todos los pares cromosómicos podrían estar afectados por este error en la disyunción, pero la realidad es que tan solo la monosomía X (45 X0) y unas pocas trisomías autosómicas son viables. Otras monosomías y trisomías conducen a anomalías malformativas tan graves que no permiten un siquiera la supervivencia intrauterina, conduciendo inexorablemente al aborto espontáneo en etapas muy tempranas.

A continuación, se explican con mayor detalle las trisomías autosómicas y las anomalías de los cromosomas sexuales, ya que son las anomalías que podremos detectar en el cribado prenatal del primer trimestre, que es el punto central de este trabajo.

1.2.2.1. Trisomías autosómicas.

Las trisomías autosómicas más importantes desde el punto de vista clínico son las que corresponden a los cromosomas 21 (Síndrome de Down), 18 (Síndrome de Edwards) y 13 (Síndrome de Patau). Cuando los fetos con esta anomalía alcanzan vivos la semana 16, pueden llegar con vida a término el 70%, el 14% y el 57% de los casos, respectivamente.

Casi ningún lactante con el Síndrome de Edwards o de Patau sobrevive más de seis meses.

En la **Tabla 1** se detallan las incidencias poblacionales y la clínica más habitual de cada uno de los síndromes y en las **Figuras 1,2 y 3** se observa el fenotipo de cada uno de ellos.

Alteración cromosómica/síndrome	Incidencia	Clínica habitual
Trisomía 21 (Sd. Down)	1:700	Deficiencia mental, braquicefalia, puente nasal plano, hendiduras palpebrales inclinadas hacia arriba, protusión de la

		lengua, pliegue simiesco, clinodactilia del quinto dedo y defectos cardiacos congénitos.
Trisomía 18 (Sd. Edwards)	1:8000	Deficiencia mental, retraso mental, occipucio prominente, esternón corto, comunicación interventricular, micrognatia, orejas malformadas de implantación baja, dedos flexionados, uñas hipoplásicas y pies en mecedora.
Trisomía 13 (Sd. Patau)	1:25000	Deficiencia mental, malformaciones graves del SNC, frente prominente, malformaciones de las orejas, defectos del cuero cabelludo, microftalmia, labio leporino o fisura palatina bilateral, polidactilia y prominencia posterior de los talones.

Tabla 1. Trisomía de los autosomas: Incidencia y clínica. (12)

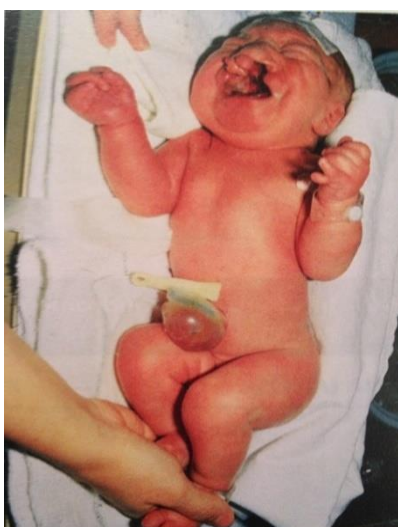


Figura 1. Niña con Sd Down. Se aprecia la cara redonda, las hendiduras palpebrales inclinadas hacia arriba y los dedos cortos con una desviación del quinto dedo (clinodactilia). (12)



Figura 2. Recién nacida con trisomía 18. Se aprecia el retraso del crecimiento, los puños cerrados con una posición característica de los dedos (dedos segundo y quinto sobre el tercero y cuarto), esternón corto y pelvis estrecha. (12)

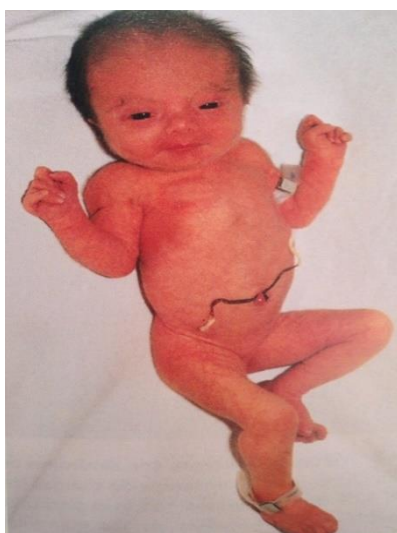


Figura 3. Recién nacida con trisomía 13. Se puede observar el labio leporino bilateral, las orejas malformadas y de implantación baja y la polidactilia (dedos adicionales). También se aprecia un pequeño onfalocele (hernia de las vísceras en el cordón umbilical) (12).

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica más importante, tanto por su frecuencia como por su clínica y por su posibilidad de supervivencia. La tasa de aborto espontáneo de estos fetos es muy alta. Se calcula que en mujeres mayores de 35 años, en el período transcurrido entre la semana 10 (momento en el que puede realizarse la biopsia corial) y la 16 (momento en que suele realizarse la amniocentesis) se perderían espontáneamente el 32% de los fetos.

La incidencia global del Síndrome de Down se aproxima a uno de cada 700 nacimientos (15/10.000) pero este riesgo varía con la edad de la madre. A partir del meta-análisis de Cuckle, Wald y Thomson publicado en 1987 (13) pudo conocerse el riesgo específico del Síndrome de Down para la edad materna, si bien su

conocimiento no permite poner en marcha medidas de reducción de este factor por el momento. A continuación se presentan grupos de edad maternos y las incidencias de Síndrome de Down que les acompañan (14).

- 15-29 años: 1/1500
- 30-34 años: 1/800
- 35-39 años: 1/385
- 40-44 años: 1/106
- ≥ 45 años: 1/30.

Figura 4. Incidencia del síndrome de Down según grupos de edad. Se aprecia como la incidencia de esta anomalía cromosómica aumenta a medida que aumenta la edad materna.

1.2.2.2. Anomalías de los cromosomas sexuales.

La monosomía X (45 X0), llamada Síndrome de Turner, es la única **monosomía** de los cromosomas sexuales compatible con la vida. Su prevalencia es muy alta; sin embargo, la mayor parte de los casos tienen anomalías tan graves que conducen al aborto espontáneo en el primer trimestre de la gestación (5).

El fenotipo del Síndrome de Turner es femenino. Los caracteres sexuales secundarios no se desarrollan en el 90% de las niñas con este síndrome y, éstas suelen precisar tratamiento hormonal sustitutivo (15).

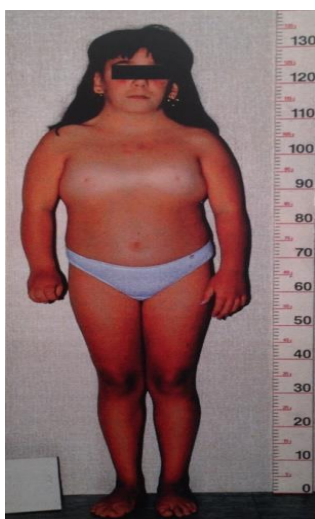


Figura 5. Niña de 14 años con síndrome de Turner. Se observan los rasgos clásicos del síndrome: estatura baja, cuello alado, falta de maduración sexual, pecho ancho con pezones muy espaciados y linfedema en manos y pies (12).

Dentro de las **anomalías por exceso** de cromosomas sexuales, podemos encontrar mujeres 47 XXX y varones 47 XXX (Síndrome de Klinefelter) y 47 XYY. Estos sujetos suelen tener escasos estigmas y anomalías, generalmente no graves. Existe una ligera disminución del coeficiente intelectual, apenas detectable en el 47 XYY. Las mujeres con un cromosoma X de más es probable que tengan una mayor intensidad de los estigmas y malformaciones y un desarrollo intelectual prácticamente normal (15).

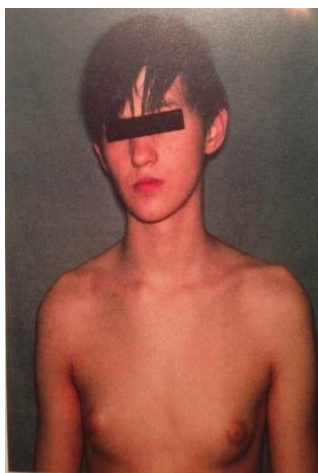


Figura 6. Varón adolescente con Síndrome de Klinefelter. Se observa la presencia de mamas desarrolladas; alrededor del 40% de los varones con este síndrome presentan ginecomastia y testículos pequeños. (12)

1.3. CRIBADO PRENATAL DE LAS ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS.

1.3.1. Introducción.

La detección de las alteraciones cromosómicas constituye la indicación más frecuente para el cribado prenatal. El síndrome de Down es la anomalía más frecuente y la causa más común de retraso mental y muerte prematura por otras patologías estructurales asociadas como las cardíacas. Su detección ha mejorado de manera creciente durante las últimas tres décadas debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y al desarrollo de marcadores bioquímicos y ecográficos (16).

Es importante señalar que si bien se han estudiado diferentes factores de riesgo asociados a las cromosomopatías, todavía no se conocen las causas, por lo que solo se pueden poner en marcha técnicas de cribado (prevención secundaria) ya que no es posible llevar a cabo actuaciones de prevención primaria (16).

Todos los sistemas de cribado tienen como objetivo obtener la máxima sensibilidad para la selección de los enfermos con la máxima tasa de especificidad, es decir, disminuyendo al máximo la tasa de falsos positivos. Sin embargo, precisamente por tratarse de sistemas de cribado y no diagnósticos, ninguno de ellos llega a alcanzar el 100% de sensibilidad (5).

La tendencia actual es utilizar estrategias de cribado que hayan demostrado una sensibilidad superior al 85% con una tasa de falsos positivos inferior al 5%. La utilización de estas estrategias ha permitido eliminar la edad materna como único factor para la indicación de una prueba invasiva (5).

En el diagnóstico de las cromosopatías hay que considerar tres etapas. En primer lugar se debe identificar a las gestantes de riesgo, en segundo lugar se obtienen las muestras a analizar de esas gestantes y por último se identifican las anomalías cromosómicas mediante técnicas de laboratorio. En este apartado se va a detallar este proceso al completo.

1.3.2. Identificación de las gestantes con riesgo.

A pesar de que hay métodos eficaces para diagnosticar las anomalías cromosómicas durante el embarazo, un gran porcentaje de ellas se descubren después del nacimiento. Esto es así porque los métodos que se utilizan no están exentos de riesgo, necesitan un laboratorio complejo con personal muy especializado y económicamente son muy costosos. Por estas razones se hace imprescindible identificar a las gestantes con riesgo de ser portadoras de un feto con una anomalía cromosómica. Para la selección de las embarazadas de riesgo se utilizan tres tipos de marcadores: clínicos, bioquímicos y ecográficos (1).

1.3.2.1. Marcadores clínicos (1):

a) Edad materna.

Cuanto mayor es la edad de la embarazada, más se incrementa la posibilidad de que el feto padezca una cromosopatía y, de forma específica, un Síndrome de Down (tal y como se explica en el apartado 2.2.1).

No se considera en general como indicación la edad paterna avanzada. Pese a ello, en algunas series se menciona esta indicación.

b) Antecedentes obstétricos.

El hecho de haber tenido otro hijo con una malformación o retraso mental, aumenta el riesgo de tener otro hijo con una cromosomopatía, en menos del 10% existe este antecedente.

c) Progenitores con anomalías cromosómicas.

Cuando uno de los progenitores es portador de una anomalía cromosómica, el riesgo aumenta y debe ser cuantificado en cada caso.

Con los marcadores clínicos señalados solo se diagnostica el 25% de los fetos que nacen con una cromosomopatía; de ahí la necesidad de utilizar otros marcadores, como los bioquímicos y los ecográficos.

1.3.2.2. Marcadores bioquímicos.

Hay marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestre.

Como marcadores del primer trimestre los que más se utilizan con la fracción β de la hCG y la PAPP-A.

En el segundo trimestre se ha empleado el denominado triple cribado, constituido por la hCG completa o la fracción β , la alfafetoproteína (AFP) y el estriol no conjugado; las determinaciones de este último se han abandonado por no mejorar los resultados.

Los marcadores utilizados en el primer trimestre son los que tienen mayor sensibilidad. Con ellos se detecta al 65% de las gestantes portadoras de un feto con Síndrome de Down con un 5% de falsos positivos. Cuando se valoran junto con la translucencia nuchal (marcador ecográfico), la sensibilidad aumenta notablemente (1).

Actualmente se considera que la PAPP-A es el marcador bioquímico más sensible del primer trimestre (17). La unidad de medida que se utiliza para medir esta proteína es el múltiplo de la mediana (MoM). Se consideran valores normales aquellos que

son iguales o superiores a 0.4 MoMs. En la **figura 7** están representados los valores de la PAPP-A en el primer trimestre de embarazo.

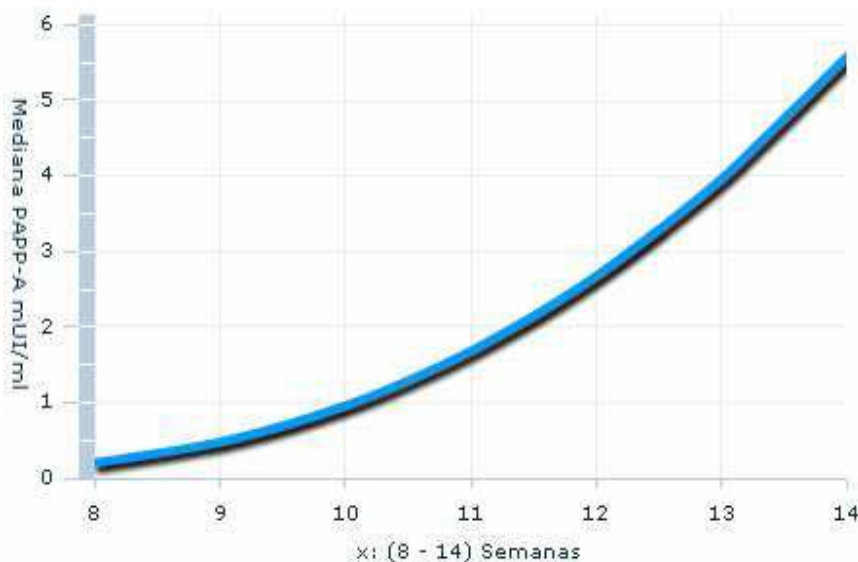


Figura 7. Evolución de las medianas de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo.

1.3.2.3. Marcadores ecográficos.

Se denominan así a las imágenes del feto o de sus anejos que sugieren la posibilidad de que exista una anomalía cromosómica. De una forma convencional pueden dividirse en: marcadores de los anejos ovulares, marcadores biométricos, estigmas fetales y malformaciones fetales (1).

a) Translucencia nucal.

El marcador que tiene más valor es la translucencia nucal. Es el espacio transónico que hay entre la columna cervical y la piel de la nuca del feto.

Cuando el grosor es igual o superior al percentil 95 aumenta el riesgo de que el feto tenga un Síndrome de Down u otro tipo de anomalía cromosómica. El riesgo se eleva a medida que aumenta el grosor de este marcador siendo especialmente alto si mide más de 3.5 mm.



Figura 8. Ecografía del primer trimestre de gestación. Las flechas señalan una translucencia nucal patológica de 3.5 milímetros, lo que se considera un marcador de riesgo de anomalías cromosómicas.

b) Otros marcadores ecográficos.

La ausencia de hueso nasal, el ductus venoso reverso y la insuficiencia tricuspídea se consideran marcadores ecográficos secundarios de cromosopatías. Según la Fetal Medicine Foundation, la incorporación al cribado combinado del hueso nasal, ductus venoso o regurgitación tricuspídea aumenta la tasa de detección hasta un 95%, reduciendo además la tasa de falsos positivos a un 2,5% (18).

Estos marcadores pueden valorarse en todas las embarazadas, o bien hacerlo solo en aquellas en las que tras el test combinado el riesgo de Síndrome de Down es un riesgo intermedio. Esta estrategia también es conocida como test de contingencia. Si tras la valoración, el riesgo ajustado es 1 entre 100 o más, las mujeres se consideran de alto riesgo, y aquellas con un riesgo menor de 1 entre 100 de bajo riesgo (16).

A continuación se presentan diferentes imágenes ecográficas tanto normales (**Figuras 9,11,13**) como patológicas (**Figuras 10,12,13, 14**) para ver las diferencias entre ellas.



Figura 9. Ecografía del primer trimestre de gestación normal. La medición de la translucencia nucal no es patológica y se aprecia la presencia del hueso nasal.

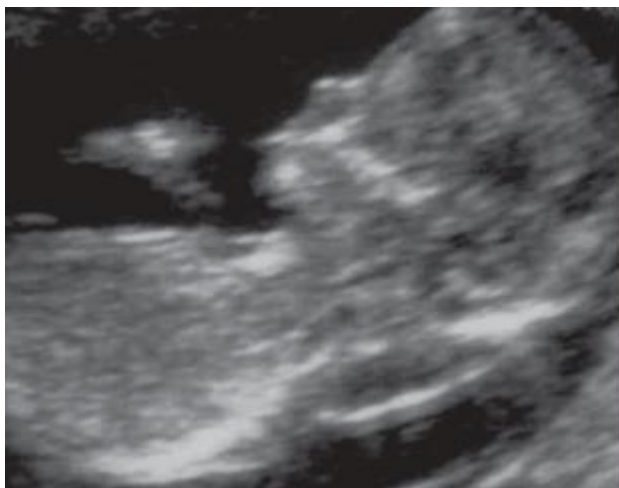


Figura 10. Ecografía del primer trimestre de gestación. A diferencia de la figura 9, en esta imagen no se ve el hueso nasal, lo que se considera un marcador secundario de cromosomopatías.

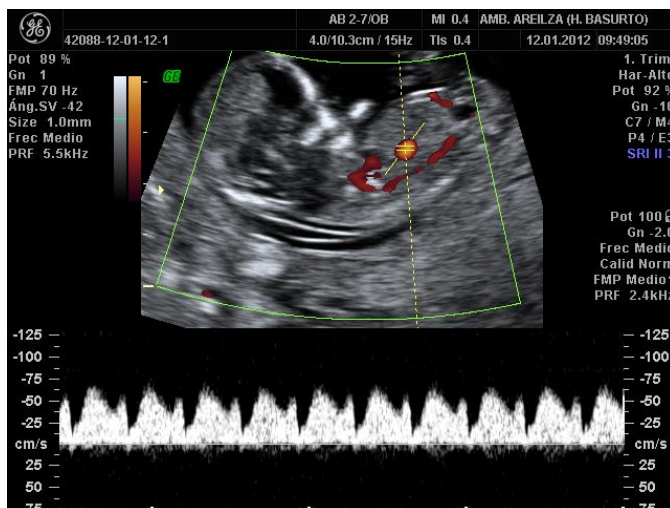


Figura 11. Ecografía Doppler del primer trimestre de gestación. Las ondas de flujo que se observan a nivel del ductus venoso son normales.

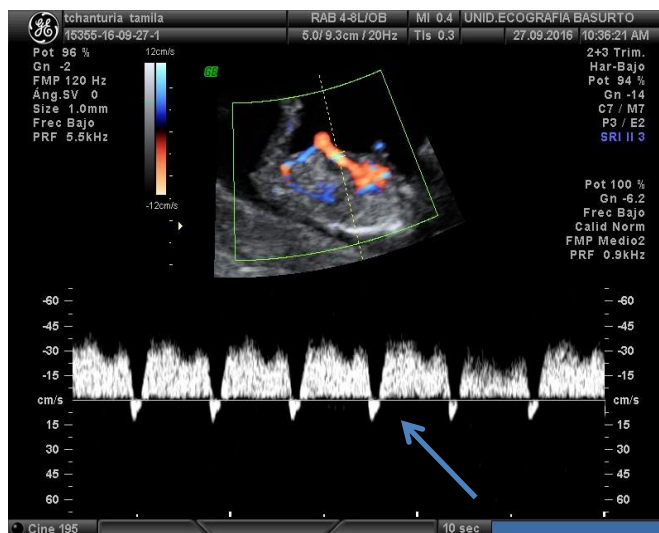


Figura 12. Ecografía Doppler del primer trimestre de gestación. A diferencia de la figura 10, en esta ecografía se aprecia la onda A reversa del ductus venoso (señalada por la flecha), lo que se considera un marcador secundario de cromosopatías.

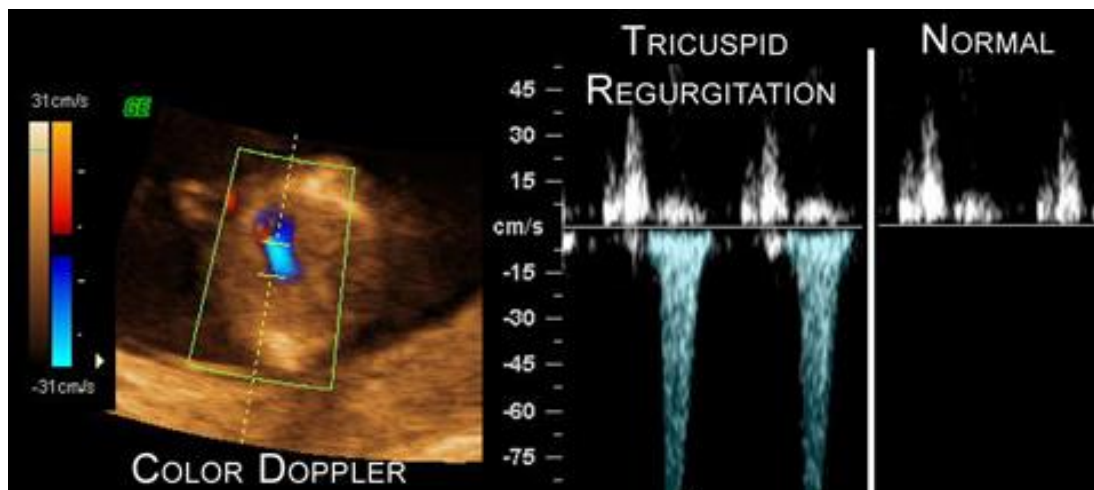


Figura 13. Ecografía Doppler. A la izquierda de la imagen se observa una regurgitación tricuspídea. Se aprecia la diferencia que existe con la imagen de la derecha, en la que el flujo valvular es normal.



Figura 14. Ecografía Doppler de cámaras cardiacas. Se observa regurgitación sanguínea a nivel de la válvula tricúspide, lo que sugiere insuficiencia tricuspídea, que se considera un marcador secundario de cromosomopatías.

1.3.2.4. Triple cribado del primer trimestre.

1.3.2.4.1. Fundamentos del cribado.

La Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) recomienda la realización sistemática del triple cribado del primer trimestre (edad materna,

marcadores bioquímicos β hCG + PAPP-A y medición de la translucencia nucal) para detección prenatal del riesgo de cromosomopatías (19).

Estas pruebas se realizan desde la semana 11+0 hasta la semana 13+6 de gestación.

Los motivos para seleccionar las 13 semanas más 6 días como máximo son (16):

- La probabilidad de obtener una medición de translucencia nucal disminuye tras las 13 semanas, puesto que el feto adopta una postura vertical que dificulta la obtención de una imagen satisfactoria.
- La diferencia entre los niveles de PAPP-A entre embarazos normales y embarazos con alteraciones cromosómicas disminuye según avanza la edad gestacional, siendo esta diferencia no significativa a partir de la semana 14.
- Proporcionar a las mujeres con fetos afectados la opción de interrumpir el embarazo en el primer trimestre en lugar del 2º trimestre.

Este programa de cribado sigue los principios de un programa de cribado propuestos por Wilson y Junger en 1968 (20) y revisados por la ponencia de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Esto significa que se trata de un programa adecuado para llevar a cabo un cribado poblacional, ya que cumple los siguientes requisitos:

1. La condición que se busca es un problema de salud importante.
2. Existe un tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad.
3. Los recursos para el diagnóstico y el tratamiento están disponibles.
4. Existe una fase latente reconocible o un estadio preclínico.
5. Existe un test adecuado para el examen.
6. La prueba es aceptada para la población.
7. La posibilidad de daño físico o psicológico en aquellos en que se practica el cribado es menor que la posibilidad de beneficio.
8. Hay una política acordada de a quiénes tratar como pacientes.
9. El coste de la detección de casos (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados) es económicamente balanceado con relación al tratamiento total.

Además de los parámetros analíticos y ecográficos, que son la base del cribado, otras características deben tenerse en consideración. Se debe recoger información como la edad, el antecedente de otro embarazo con anomalía cromosómica, el grupo étnico, el

tipo de embarazo (espontáneo o no), el peso de la gestante, la diabetes y el hábito tabáquico, dado que éstos pueden variar los resultados del cribado. El control de algunas de estas variables puede variar la tasa de falsos positivos (21). La edad, la etnia y el consumo de tabaco (teniendo en el cribado una influencia dosis dependiente) son variables importantes a tener en cuenta pues diversos estudios demuestran que cuando se excluye del cálculo de riesgo, se produce un cambio en la detección de las anomalías (22,23).

Mientras que el beneficio de este cribado combinado del primer trimestre en la detección de aberraciones cromosómicas está bien establecido, actualmente se están planteando otros posibles beneficios de este cribado, como por ejemplo, la utilización de estas determinaciones de marcadores bioquímicos como predictores de otros resultados adversos del embarazo que se han comentado previamente (Abortos espontáneos, CIR, preeclampsia, parto pretérmino, oligoamnios, DPPNI). El hecho de poder identificar en los primeros meses de embarazo factores que sugieran qué mujeres van a tener un mayor riesgo de sufrir un evento adverso, podría ser de mucha utilidad en la planificación del cuidado prenatal y un gran avance en esta especialidad médica.

1.3.2.4.2. Situación a nivel nacional e internacional del cribado prenatal.

Actualmente la situación del cribado prenatal a nivel nacional e internacional varía de manera considerable. Existen diferentes estrategias de cribado utilizadas para la detección de esta trisomía. Países como Finlandia, Suiza, Bélgica, Francia, Estados Unidos, Canadá y Australia entre otros, cuentan con un programa de cribado nacional en el que realiza, sin excepción a todas las mujeres, el cribado combinado del primer trimestre (16).

Tal y como recoge el “Programa de cribado prenatal de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas” de Osakidetza (16), en el País Vasco en 2008 el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco aprobó la puesta en marcha de un cribado combinado del primer trimestre a ofrecer a todas las mujeres embarazadas, independiente de su edad. Durante el año 2009 se pilotó el Programa de Cribado Prenatal en diferentes territorios y hospitales. En 2010 finalmente se extendió a toda la red de Osakidetza ofertándose a todas las embarazadas (16).

En la **Tabla 2** se recogen los resultados del cribado en Osakidetza desde su implantación hasta el día 11/01/2017. En la **Tabla 3** se recogen los valores estadísticos alcanzados por el cribado desde su inicio hasta el día 11/01/2017.

	Cariotipo Anormal	Cariotipo Normal	Total
Riesgo positivo	417	3792	4209
Riesgo negativo	42	82131	82173
Total	459	85923	86382

Tabla 2: Resultados del cribado implantado por Osakidetza desde su inicio hasta la fecha 11/01/2017.

Síndrome Down	<p>Sensibilidad : 90.85% (IC 95%: 88.21-93.49)</p> <p>Especificidad: 95.59% (IC 95%: 95.45-95.72)</p> <p>VPP: 9.91% (IC 95%: 9-10.81)</p> <p>VPN: 99.95% (IC 95%: 99.85-100)</p>
Trisomía 21, 18 y 13 (en conjunto)	<p>Tasa de detección: 89.23% (IC 95%: 81.69-96.77)</p> <p>Especificidad: 95.81% (IC 95%: 95.40-96.19)</p> <p>VPP: 10.96% (IC 95%: 8.3-13.63)</p> <p>VPN: 99.94% (IC 95%: 99.89-99.98)</p>

Tabla 3. Valores estadísticos alcanzados por el programa de cribado de cromosopatías de Osakidetza hasta la fecha 11/01/2017. La sensibilidad del cribado para la detección de síndrome de Down es

aproximadamente del 90%, siendo ésta ligeramente inferior cuando se analiza junto a las trisomías 18 y 13. La especificidad del cribado para la detección de cromosomopatías es superior al 95%.

Teniendo en cuenta que los resultados de este trabajo se basan en el cribado prenatal que se realizó en el Hospital Universitario de Basurto durante el año 2015, en la **Tabla 4** se recogen los valores estadísticos que se alcanzaron dicho año en dicho hospital.

Síndrome Down	<p>Sensibilidad : 100% (IC 95%: 100-100)</p> <p>Especificidad: 97.35% (IC 95%: 96.65-98.05)</p> <p>VPP: 17.19% (IC 95%: 7.94-26.43)</p> <p>VPN: 100% (IC 95%: 100-100)</p>
Trisomía 21, 18 y 13 (en conjunto)	<p>Tasa de detección: 92.31% (IC 95%: 77.82-100)</p> <p>Especificidad: 97.1% (IC 95%: 96.36-97.83)</p> <p>VPP: 17.14% (IC 95%: 8.31-25.97)</p> <p>VPN: 99.95% (IC 95%: 99.85-100)</p>

Tabla 4. Valores estadísticos alcanzados con el cribado prenatal en el HUB desde el 01/01/2015 hasta el 31/12/2015. Se puede observar cómo la sensibilidad y especificidad fueron superiores este año en este hospital respecto a los datos del cribado en Osakidetza en general. La sensibilidad para la detección de Síndrome de Down fue del 100% con una especificidad superior al 97%. La sensibilidad para la detección de las 3 cromosomopatías en conjunto fue aproximadamente del 92% con una especificidad superior al 97%.

1.3.2.4.3. Interpretación del cribado del primer trimestre.

Tras analizar los 3 parámetros del cribado, se obtiene un porcentaje de riesgo de que el feto esté afecto de alguna cromosomopatía.

- Si el riesgo es **mayor de 1/1000**, se considera un riesgo bajo y no se recomienda hacer ninguna prueba complementaria.
- Si el resultado es **menor de 1/270** se aconsejará una prueba invasiva (amniocentesis o biopsia corial), ya que indica que hay un riesgo alto de tener un feto con alguna cromosomopatía.
- Si el resultado del cribado combinado está **entre 1/ 270 y 1/1000**, se considera un riesgo intermedio y se aconseja realizar una ecografía por un ecografista experto. En ella se valorará la presencia de marcadores ecográficos secundarios que indiquen alteraciones cromosómicas como la ausencia de hueso nasal, el ductus venoso reverso o la insuficiencia tricuspídea. La aparición de alguno de estos marcadores ecográficos en una gestante con un riesgo intermedio en el cribado combinado es indicación de la realización de una prueba invasiva.

1.3.2.5. Prueba prenatal no invasiva.

Recientemente ha surgido una técnica de cribado de cromosomopatías mediante el análisis de sangre periférica materna, con mayor sensibilidad y especificidad que el cribado combinado del primer trimestre. Al igual que éste pretende identificar a las gestantes de riesgo, es decir, no constituye una prueba diagnóstica.

Se trata de una técnica que puede realizarse desde la semana 10 de gestación y que utiliza DNA fetal libre en sangre periférica materna para valorar de forma cuantitativa (no realiza cariotipo) el riesgo de trisomía 21,18 o 13, con peores resultados para cromosomas sexuales; además es capaz de detectar sexo, Rh y otros datos del DNA fetal (24).

Esta técnica no se realiza actualmente en centros públicos. Solo se plantea en gestantes que opten por su realización en centro privado, generalmente por presentar alto riesgo en el cribado combinado ($>1/270$) y que no deseen realizar una técnica

invasiva para diagnóstico prenatal, o con riesgo intermedio en el cribado del primer trimestre (1/270-1/1000).

En caso de alteración de la prueba debe realizarse siempre diagnóstico invasivo de confirmación. Si la prueba es normal, implica bajo riesgo de alteración de los cromosomas estudiados. Esta prueba tiene una sensibilidad cercana al 99.99% para la detección de Síndrome de Down y de aproximadamente el 95% para la detección de las trisomías 13 y 18.

1.3.3. Confirmación diagnóstica de las cromosopatías.

Si el resultado del cribado es de alto riesgo se procede a obtener una muestra para realizar el diagnóstico de confirmación. La muestra se puede obtener mediante biopsia corial, amniocentesis o cordocentesis.

1.3.3.1. Amniocentesis.

1.3.3.1.1. La técnica.

Desde que en 1960 se realizó el primer cariotipo fetal por amniocentesis, esta técnica ha experimentado una gran difusión y en la actualidad constituye el sistema más extendido y utilizado para esta indicación (1).

La amniocentesis es una técnica ampliamente difundida que consiste en la punción de la cavidad amniótica a través de las paredes abdominales para obtener líquido. Como normal general, no debe realizarse esta técnica antes de la semana 15.



Figura 15. Técnica de amniocentesis.

Hay un estudio que asignó al azar a 33.748 mujeres embarazadas a recibir azitromicina 500 mg/día durante los tres días previos a la amniocentesis o a la ausencia de tratamiento antibiótico (25). Estos autores encontraron una tasa de pérdidas fetales significativamente menores en las cuatro semanas posteriores al procedimiento en el grupo de profilaxis antibiótica. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones metodológicas, por lo que es poco probable que sus conclusiones vayan a cambiar la recomendación de no utilizar profilaxis antibiótica antes de la amniocentesis.

Además del estudio citogenético, la amniocentesis permite el estudio serológico en caso de infecciones, la determinación de la madurez pulmonar mediante el fosfatidilglicerol y el cociente lecitina/esfingomielina, y la valoración de la anemia fetal a través de la determinación de bilirrubina mediante espectrofotometría (24). Esto último prácticamente no se usa en la actualidad por disponer de métodos no invasivos más sensibles, precoces y reproducibles.

1.3.3.1.2. Procesamiento de la muestra obtenida.

En las células fetales presentes en el líquido amniótico se pueden realizar estudios, bien efectuando cultivos o bien sin necesidad de ellos. En general, las células fetales descamadas hacia el líquido amniótico se pueden cultivar fácilmente. Sin embargo, con este método se demora el diagnóstico de tres a cuatro semanas después de hacer la extracción, lo cual coloca a la embarazada, si es que desea acogerse a una posibilidad legal de abortar, en una fase de la gestación en que la interrupción del embarazo es más complicada, y añade un componente emocional indeseable para la paciente, que a menudo ya ha comenzado a notar los movimientos fetales. Además, en ocasiones, los cultivos experimentan un escaso crecimiento, o bien fracasan por no tener un número suficiente de células viables, lo cual demora aún más el diagnóstico (1).

La introducción de técnicas de hibridación in situ y PCR suponen un avance considerable en este sentido, ya que permiten descartar las cromosomopatías más frecuentes en 48-72 horas.

1.3.3.1.3. Complicaciones de la amniocentesis.

a) Pérdida de líquido amniótico.

La pérdida de líquido amniótico es casi siempre pequeña, y por lo general se detiene espontáneamente en una semana.

b) Lesión directa del feto.

Es rara durante la amniocentesis bajo control ecográfico. Las lesiones fetales atribuidas a la amniocentesis son hemorragias, hoyuelos en la piel, lesiones oculares, anomalías intracraneales e intestinales.

b) Lesión indirecta del feto.

La amniocentesis antes de la 15 semana va asociada a un aumento del 1,6% de pies equino-varos (26). Además hay estudios prospectivos que han encontrado un aumento del riesgo de problemas respiratorios infantiles, cuando la amniocentesis se realizó a las 14 y 15 semanas de gestación (27).

La causa que origina ambas complicaciones se cree que es la compresión del feto como consecuencia de la disminución del líquido amniótico.

Los riesgos pueden ser minimizados evitando la eliminación de una cantidad excesiva de líquido amniótico para la edad gestacional y realizando la amniocentesis a partir de la 16 semana de gestación.

d) Pérdidas fetales.

Las pérdidas fetales totales después de una técnica invasiva, son la suma de las pérdidas debidas propiamente al procedimiento y las pérdidas espontáneas que se producen en el embarazo.

En un ensayo randomizado (28) se vio que el riesgo basal de pérdida fetal en una población de bajo riesgo era del 2%, y que la amniocentesis aumentaría este riesgo en un 1% adicional, aunque esta cifra no alcanzó una significación estadística. Sin embargo, el aumento de los abortos espontáneos tras amniocentesis del segundo trimestre en comparación con el grupo control (sin amniocentesis) sí fue estadísticamente significativo. Este estudio, de alta calidad continúa siendo un valor

de referencia (Gold Standard) pero se realizó en una etapa previa al uso de la ecografía de alta resolución, y por lo tanto debe ser revisado.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología refiere una tasa de pérdidas de 1/300 a 1/500 en las técnicas invasivas (29). Los datos de los estudios randomizados (30) son concluyentes con una tasa de pérdida fetal de 0,5- 1,0%.

Sin embargo, en un reciente metaanálisis (31) se ha visto que los riesgos de pérdida fetal asociados a técnicas invasivas son mucho menores de lo que estaba anteriormente recogido en la bibliografía científica. Este metaanálisis establece un riesgo de pérdida fetal en gestantes sometidas a amniocentesis y biopsia corial de 0.11% y 0.22% respectivamente.

1.3.3.2. Biopsia corial.

1.3.3.2.1. La técnica.

Consiste en la obtención y análisis de vellosidades coriales, por vía transabdominal o transcervical. Esta técnica se puede realizar entre las semanas 11 y 13+6 de gestación. No debe realizarse antes de la semana 11 pues se ha descrito la asociación de anomalías en las extremidades, micrognatia y microglosia. En ocasiones especiales es factible realizarla en edades gestacionales posteriores, pero se ha visto una mayor dificultad técnica porque las vellosidades están más adheridas y además la obtención de vellosidades mitóticamente activas disminuye con la edad gestacional (16).



Figura 16. Técnica de biopsia corial.

En manos expertas los riesgos de pérdida fetal son los mismos que los de la amniocentesis, independientemente de la vía de abordaje, permitiendo un diagnóstico más precoz que ésta y pudiendo realizarse, si está indicado, en el mismo día en que se calcula el riesgo.

En el programa de Osakidetza se podrá indicar la biopsia corial cuando el riesgo en el cribado sea superior a 1/50 (16).

1.3.3.2.2. Complicaciones.

a) Pérdida fetal:

Tiene un riesgo alrededor del 1%. Según lo suscrito en una revisión Cochrane (32), la biopsia corial (tanto por vía transcervical como transabdominal) y la amniocentesis son técnicas igualmente seguras y sus pérdidas fetales son similares siempre y cuando estén realizadas por personal experimentado.

Es importante destacar que la curva de aprendizaje para realizar una biopsia de vellosidades coriales con un riesgo mínimo es significativa y por ello, los riesgos solo se igualan en centros con experiencia. Esto es lo que ha llevado a algunos autores a seguir considerando que si el grado de experiencia no es similar, la biopsia corial tiene un riesgo ligeramente superior a la amniocentesis de pérdida fetal (33).

b) Mosaicismo placentario:

Consiste en la existencia de dos o más líneas celulares en la placenta pero no en el feto o discrepancias entre el cariotipo fetal y el obtenido en la biopsia de corion. Su presencia puede obligar a realizar otros estudios como amniocentesis, cordocentesis o biopsia de piel fetal para intentar aclarar los resultados.

c) Reducción de extremidades:

El riesgo de esta complicación aumenta con la edad materna. Sin embargo, la variable más importante implicada en su origen es la edad gestacional a la que se realiza esta técnica invasiva. La mayor tasa de defectos se ha encontrado cuando la biopsia corial se realiza por debajo de la novena semana de gestación, reduciéndose el riesgo según avanza la gestación y se llega a la tasa basal de riesgo a las 11 o más semanas.

d) Metrorragia:

Está descrita en un tercio de los casos; sin embargo, la hemorragia franca solo ocurre en menos del 6% y es más frecuente después de la biopsia corial transcervical que de la transabdominal.

1.3.3.3. Cordocentesis.

1.3.3.3.1. La técnica.

Consiste en la punción del cordón umbilical (vena) bajo control ecográfico. Se realiza a partir de la semana 18 y sus indicaciones pueden ser diagnósticas (determinación del cariotipo fetal en casos de dudas diagnósticas generadas tras una biopsia corial o una amniocentesis, análisis hematológico o serológico fetal) y terapéuticas (administración de fármacos, transfusión intrauterina). Tiene la ventaja de proporcionar los resultados completos del cariotipo en 24-48 horas porque las células de la sangre ya están en crecimiento y no precisan cultivo.



Figura 17. Técnica de cordocentesis.

1.3.3.3.2. Complicaciones. (34)

a) Pérdidas fetales:

La tasa de pérdidas fetales oscila entre el 1% y el 3%. La situación fetal pre-cordocentesis es muy importante, la probabilidad de pérdidas fetales es mayor en estados precarios de bienestar fetal. Además, la tasa de pérdidas fetales es mayor cuanto más precoz sea el procedimiento.

En casos de gestaciones viables (más de 26 semanas de gestación), hay que tener preparada una extracción fetal de urgencia y hay que realizar un “test no estresante” tras el procedimiento para evaluar la frecuencia cardiaca fetal y su movimiento.

b) Hemorragia en la zona de punción:

Es muy común, se produce en más del 80% de los procedimientos. Su duración va desde unos 15 segundos hasta 2 minutos. La hemorragia cede espontáneamente en la mayoría de los casos y son excepcionales las muertes producidas por la misma. La hemorragia es aún más frecuente y prolongada cuando el vaso puncionado es la arteria umbilical.

c) Bradicardia fetal:

Si ésta es persistente, se debe abandonar el procedimiento.

d) Dinámica uterina:

En el 7% de los casos aparece un patrón irregular de dinámica uterina, pero la técnica en sí no se asocia con un aumento del riesgo de parto pretérmino.

CONCLUSIONES DEL CRIBADO DEL PRIMER TRIMESTRE.

- El grado de sensibilidad de este programa es entre el 84% y 93% para las principales anomalías cromosómicas.
- Una de cada 20 mujeres que aceptan el programa de detección prenatal del síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas tendrán un resultado de alto riesgo.
- Aproximadamente en 1 de cada 8 mujeres a las que se realizan la amniocentesis por un riesgo alto, se confirma una anomalía cromosómica.
- Aproximadamente 1 de cada 100 fetos se pierden por la realización de una prueba invasiva.

Figura 18. Conclusiones acerca del cribado de cromosopatías del primer trimestre.

2. OBJETIVOS.

Una vez revisada la bibliografía en torno a la PAPP-A y su relación tanto con anomalías cromosómicas como con complicaciones gestacionales asociadas a una mala función placentaria, vamos a analizar cómo han transcurrido las gestaciones en las que se detectó un nivel bajo de esta proteína en el Hospital Universitario de Basurto.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es evaluar la incidencia de anomalías cromosómicas y el pronóstico perinatal en las mujeres que tienen niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre de gestación en el HUB. Para ello se ha realizado un estudio retrospectivo de las gestaciones que tuvieron un nivel bajo de la PAPP-A en el cribado prenatal de este hospital durante el año 2015.

Como objetivo secundario de este trabajo se establece el determinar si la incidencia de las anomalías cromosómicas y complicaciones gestacionales que se estudian es mayor cuanto menor es el valor de la PAPP-A.

En caso de que los resultados obtenidos muestren una alta incidencia de eventos adversos, se elaborará un protocolo por parte del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUB para aplicar específicamente en las gestaciones en las que se detecte un nivel bajo de esta proteína, y conseguir un mejor control de estos embarazos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio recogido en este trabajo es un estudio retrospectivo que incluye a todas las gestantes con embarazos únicos a quienes se realizó un cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre en la consulta de cribado de la Unidad de Medicina Fetal y Ecografía del Hospital Universitario de Basurto durante el año 2015. Este cribado incluye la medición de la translucencia nucal mediante ecografía entre la semana 11 y 13+6; y la medición de los niveles séricos de PAPP-A y β -HCG entre las semanas 8 y 13, tal y como se recoge en el protocolo de Osakidetza.

Se han seleccionado las gestantes cuyo nivel de PAPP-A fue inferior a 0.4 MoMs (múltiplos de la mediana), lo que equivale aproximadamente al percentil 5. A través

de la aplicación “Clinic” de Osakidetza se han revisado las historias de estas pacientes para analizar cómo ha sido la evolución de sus embarazos. Se ha evaluado la incidencia de anomalías cromosómicas, abortos espontáneos, partos pretérminos, CIR, Preeclampsia, oligoamnios y malformaciones fetales.

Para evaluar si la incidencia de estos eventos es mayor cuanto menor es el valor de la PAPP-A, se ha dividido a las gestantes con la proteína baja en dos grupos: Por un lado las gestantes a las que se les determinó un valor entre 0.2 y 0.4 MoMs, y por otro lado las mujeres con la proteína excesivamente baja, que equivale a un valor inferior a 0.2 MoMs (percentil 1 aproximadamente).

Posteriormente, se ha hecho un análisis descriptivo de todos los resultados obtenidos. Previo a la realización de este estudio se ha revisado la bibliografía referente al tema tratado, tanto con libros especializados en Obstetricia como con guías de práctica clínica y artículos obtenidos mediante las plataformas “PubMed” y “Cochrane Library”.

4. RESULTADOS.

4.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS EN GLOBAL.

En la base de datos correspondiente al cribado del primer trimestre realizado en el Hospital Universitario de Basurto durante el año 2015 hay recogidos resultados de 2635 gestaciones.

Del total de 2635 gestaciones a las que se realizó el cribado, 181 obtuvieron un resultado de PAPP-A <0.4 MoMs, lo que se considera un valor por debajo de la normalidad. Esto supone que el 6.86% de las mujeres que acudieron al HUB a realizarse la prueba de cribado obtuvo un resultado anómalo de esta proteína.

De estas 181 gestantes que habían obtenido un valor bajo de la PAPP-A, no se han podido obtener datos de 13 de ellas, ya que en el programa "Clinic" de Osakidetza no hay ningún episodio registrado de su embarazo. Por lo tanto, teniendo en cuenta estas 13 pérdidas, se han podido analizar las historias clínicas de 168 gestantes.

De las 168 gestaciones con la PAPP-A <0.4 MoMs, ocurrieron eventos adversos en 69 de ellas, lo que supone un **41.07%**. Esos 69 eventos adversos se distribuyeron de la siguiente forma:

Abortos espontáneos	32 casos
Cromosomopatías	14 casos (T21: 11 ; T18:2 ; T13:1)
Partos pretérminos	10 casos
CIR	5 casos
Preeclampsia	4 casos
Oligoamnios	3 casos
Malformaciones	1 caso

Tabla 5. Acontecimientos adversos registrados en las gestaciones estudiadas.

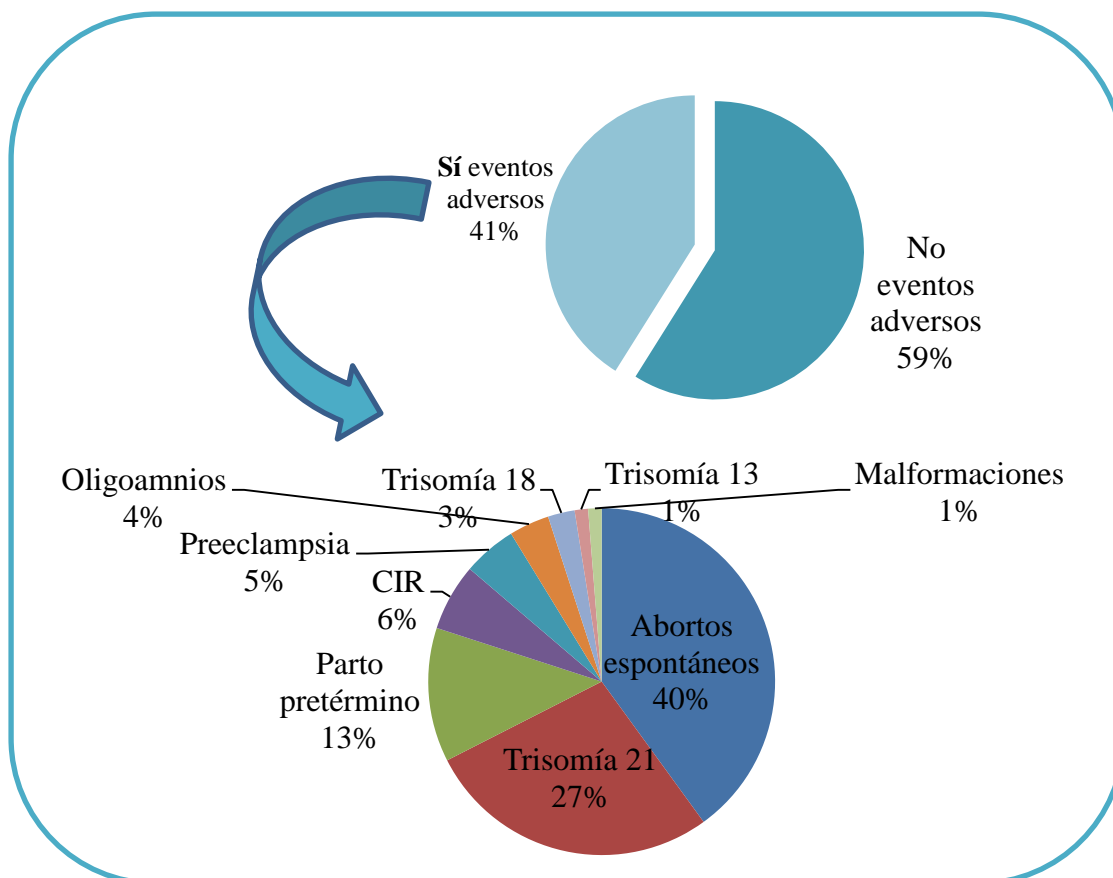


Figura 19. Representación de los eventos adversos registrados en las gestaciones estudiadas (PAPP-A <0.4 MoMs). En el gráfico superior se representa la proporción de gestaciones que sufrieron un acontecimiento adverso frente a las que no. En el gráfico inferior se representa cuáles fueron los eventos registrados y cuál fue su frecuencia de aparición.

4.2 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.

Como se ha comentado en el punto 2.2.1., la incidencia de trisomía 21 en la población general es aproximadamente de 1:700 (0.14%), de la trisomía 18 1:8000 (0.0125%) y de la trisomía 13 1:25000 (0.004%).

A continuación vamos a analizar cuál ha sido la incidencia de estas anomalías cromosómicas en las gestaciones estudiadas.

Se han detectado 11 casos de Síndrome de **Down** en el total de 168 mujeres, lo que supone una incidencia de 6.55%. Esto supone que en las mujeres en las que se ha observado una PAPP-A baja en este trabajo, se han dado 47 veces más de casos de Síndrome de Down que en la población general.

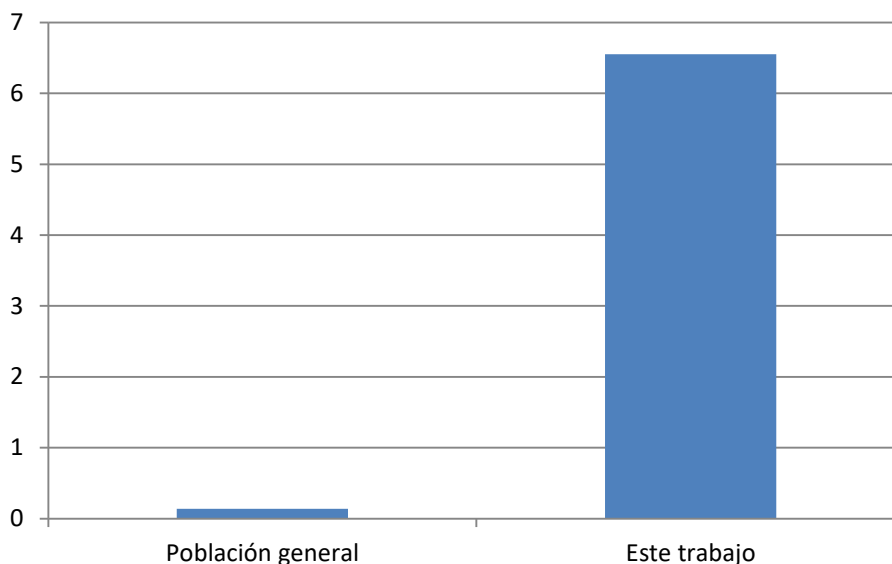


Figura 20. Representación de la incidencia de síndrome de Down en la población general y en este trabajo (medida en %). Se observa cómo en los resultados de este trabajo la incidencia de esta cromosomopatía ha sido muy superior que la establecida para la población general.

Se han detectado 2 casos de Síndrome de **Edwards** y 1 caso de Síndrome de **Patau** en el total de las 168 mujeres con la PAPP-A baja. Esto supone un 1.2% y un 0.6% respectivamente, porcentaje muy superior al observado en la población general Sin embargo, al tratarse de patologías con una incidencia poblacional tan baja sería

necesario realizar otro estudio con una muestra de mayor tamaño para poder sacar conclusiones más precisas acerca de estas dos cromosopatías.

4.3 RESULTADOS SEGÚN EL VALOR DE PAPP-A.

Las 168 gestaciones que tuvieron una PAPP-A baja se han dividido en dos grupos: Por un lado las gestaciones con la PAPP-A entre 0.2 y 0.4 MoMs y por otro, las gestaciones con la proteína extremadamente baja, que correspondería a una PAPP-A <0.2 MoMs. 126 gestaciones estaban incluidas en el primer grupo y 42 en el segundo, lo que supone un 75% y 25% respectivamente. Esta clasificación se ha llevado a cabo para ver si los eventos adversos asociados a tener la PAPP-A baja son más frecuentes cuanto menor es el valor de esta proteína.

A continuación se van a analizar los resultados obtenidos en estos dos grupos diferenciados.

4.3.1 Resultados generales en gestaciones con PAPP-A 0.2-0.4 MoMs.

De las 126 gestaciones en las que se objetivó una PAPP-A 0.2-0.4 MoMs, ocurrió un evento adverso en 56 de ellas, lo que supone un **44.44%**. Estos 56 eventos se distribuyeron de forma que los abortos espontáneos ocupan el primer lugar, seguidos de la trisomía 21 y en tercer lugar los partos pretérminos.

Abortos espontáneos	24 casos
Cromosopatías	14 casos (T21: 11 ; T18:2 ; T13:1)
Partos pretérminos	9 casos
CIR	2 casos
Preeclampsia	4 casos
Oligoamnios	2 casos
Malformaciones	1 caso

Tabla 6. Acontecimientos adversos registrados en las gestaciones estudiadas.

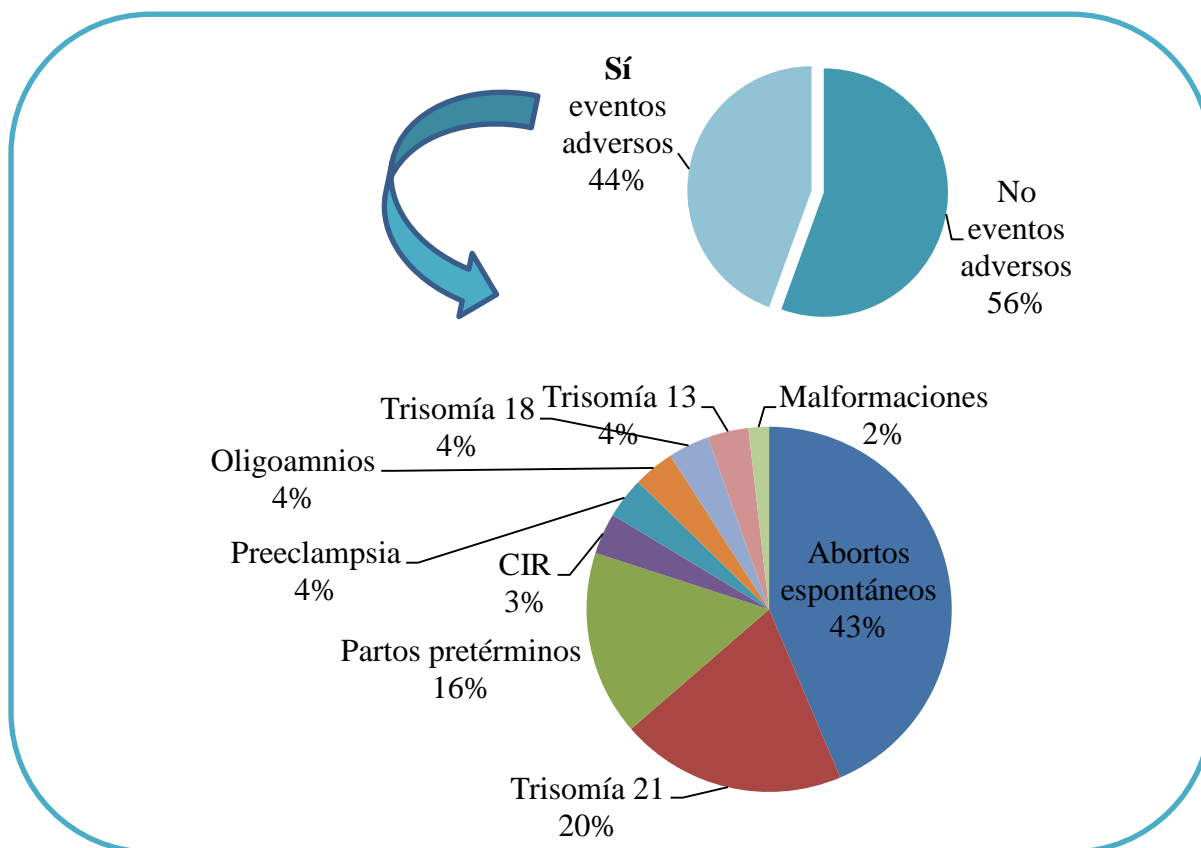


Figura 21. Representación de los eventos adversos registrados en las gestaciones estudiadas (PAPP-A 0.2-0.4 MoMs). En el gráfico superior se representa la proporción de gestaciones que sufrieron un acontecimiento adverso frente a las que no. En el gráfico inferior se representa cuáles fueron los eventos registrados y cuál fue su frecuencia de aparición.

4.3.2 Resultados generales en gestaciones con PAPP-A <0.2 MoMs.

De las 42 gestaciones en las que se objetivó una PAPP-A extremadamente baja, <0.2 MoMs, ocurrió un evento adverso en 13 de ellas, lo que supone un **30.95%**. Estos 13 eventos se distribuyeron de forma que los abortos fueron los eventos adversos más frecuentes, seguidos de los CIR. Llama la atención que en este grupo no se registró ninguna anomalía cromosómica.

Abortos espontáneos	8 casos
CIR	3 casos
Partos pretérminos	1 caso
Oligoamnios	1 caso

Tabla 7. Acontecimientos adversos registrados en las gestaciones estudiadas.

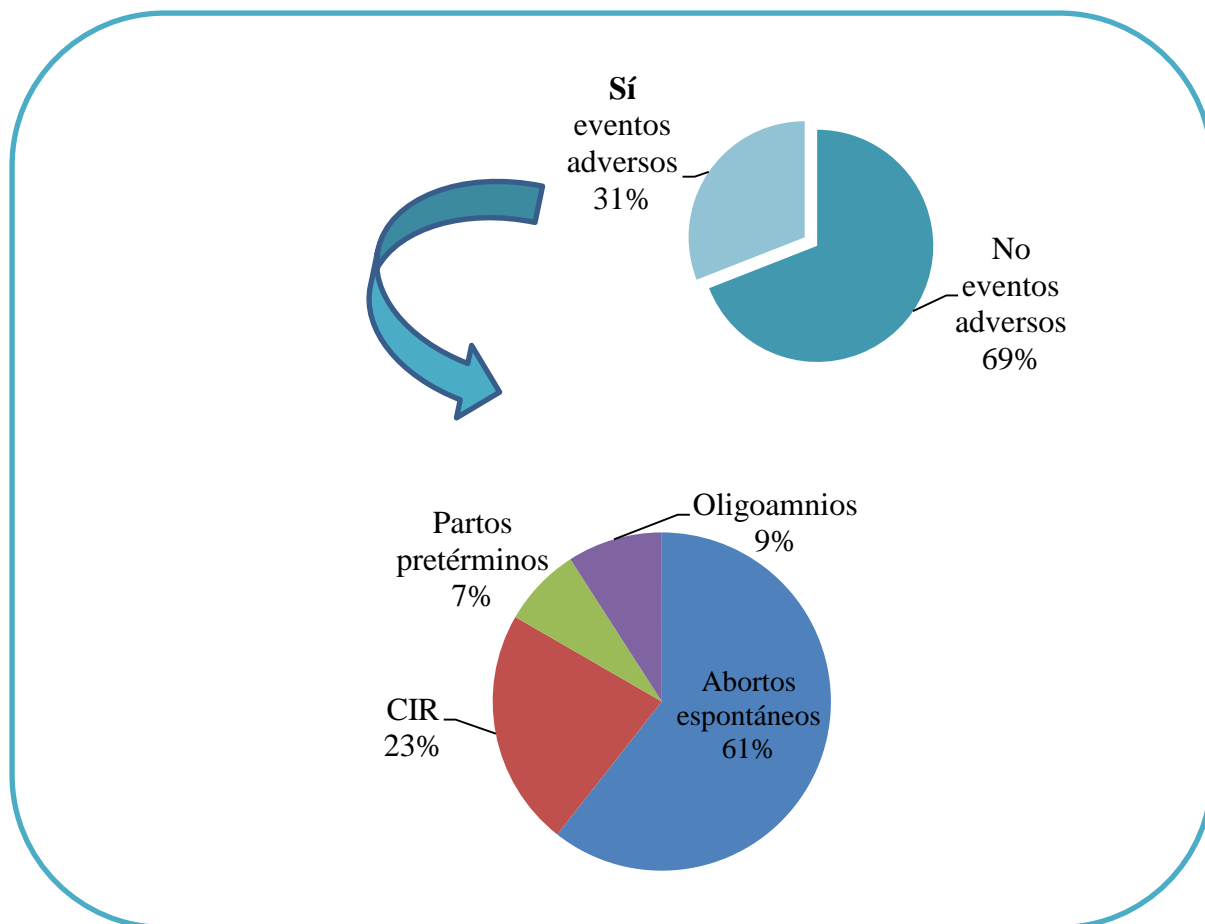


Figura 22. Representación de los eventos adversos registrados en las gestaciones estudiadas (PAPP-A <0.2 MoMs). En el gráfico superior se representa la proporción de gestaciones que sufrieron un acontecimiento adverso frente a las que no. En el gráfico inferior se representa cuáles fueron los eventos registrados y cuál fue su frecuencia de aparición.

Al contrario de lo que se podía suponer, el riesgo de tener un evento adverso no ha sido mayor en las mujeres que tenían la proteína excesivamente baja en comparación con las que la tenían baja pero en niveles no tan extremos.

Otro dato que podemos sacar de este análisis es que en ambos grupos el aborto ha sido el evento adverso que se ha producido con mayor frecuencia pero sin embargo, los fetos con CIR se han dado con mucha mayor frecuencia en las gestantes con la PAPP-A muy por debajo de lo normal (<0.2MoMs) que en las que estaban en el grupo con la PAPP-A entre 0.2 y 0.4 MoMs.

4.4 ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE ABORTO Y CIR EN FUNCIÓN DEL VALOR DE LA PAPP-A.

Como se ha visto en el punto 4.3 la incidencia de eventos adversos no ha sido superior en las mujeres que tenían la PAPP-A por debajo de 0.2 MoMs respecto a las que la tenían entre 0.2 y 0.4 MoMs. Sin embargo, en este apartado se va a analizar los casos que se han producido de abortos espontáneos y de CIR en estos dos grupos de mujeres. Se han seleccionado estos dos eventos adversos para comentar en este apartado por ser los que más se han observado en las mujeres que tenían la proteína excesivamente baja.

4.4.1 Riesgo de aborto.

En las gestantes que tenían la PAPP-A por debajo de 0.2 MoMs ocurrieron 8 abortos espontáneos. El total de este grupo de mujeres era 42, por lo que el 19.05% de ellas sufrió este evento adverso.

En las gestantes que se contabilizó una PAPP-A entre 0.2 y 0.4 MoMs ocurrieron 24 abortos espontáneos. El total de este grupo de mujeres era 126, por lo que el 19.05% de ellas sufrió este evento adverso.

Como vemos, la incidencia de aborto fue exactamente igual en ambos grupos de mujeres.

4.4.2 Riesgo de CIR.

En las gestantes que tenían la PAPP-A por debajo de 0.2 MoMs se vieron 3 CIR. Esto supone que el 6.25% de las mujeres de este grupo tuvieron un feto afecto de esta patología.

Por otro lado, en las gestantes con la PAPP-A entre 0.2 y 0.4 MoMs se dieron 2 casos de CIR, lo que supone que esta patología fetal sucedió en el 1.59% de los embarazos.

Como vemos, en el grupo de mujeres que tuvo una PAPP-A excesivamente baja la incidencia de feto con CIR fue superior respecto a las gestantes que tenían la PAPP-A baja pero no en niveles tan extremadamente bajos.

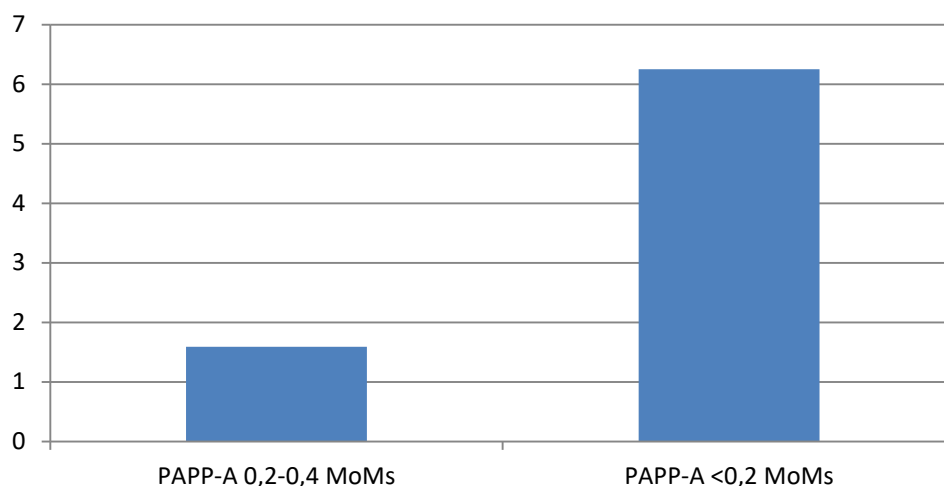


Figura 23. Representación de la incidencia de CIR en los dos grupos de gestantes estudiados (medida en %). Se observa una mayor incidencia de casos en el grupo de mujeres con la PAPP-A <0.2 MoMs respecto al grupo de mujeres con la PAPP-A 0.2-0.4 MoMs.

5. CONCLUSIONES.

Después de analizar los resultados de este trabajo se pueden sacar las siguientes conclusiones:

El 41.07% de las mujeres que tuvieron la proteína PAPP-A baja en el cribado del primer trimestre en el HUB sufrieron un evento adverso durante el embarazo. Este elevado porcentaje puede relacionarse con lo ya observado en otros estudios similares (1), (2), (3), (11), que en las mujeres en las que se observa esta proteína baja durante el primer trimestre, la incidencia de complicaciones gestacionales es muy elevada.

De los acontecimientos adversos producidos los abortos espontáneos fueron los más frecuentes, seguidos de la trisomía 21 y los partos pretérminos. También se han observado casos de preeclampsia, oligoamnios, trisomía 18, trisomía 13 y malformaciones, pero en menor número que los anteriores.

La incidencia de trisomía 21 se ha visto que es 47 veces mayor en estas mujeres respecto a la población general, ya que se ha producido en un 6.55% de los casos, y la incidencia poblacional es del 0.55%.

Al analizar los resultados en 2 grupos diferenciados según el valor de PAPP-A (por un lado las gestaciones con las PAPP-A de 0.2 a 0.4 MoMs, y por otro las gestaciones con la PAPP-A <0.2 MoMs) se ha visto que, curiosamente, la incidencia de eventos adversos es mayor en el grupo de gestaciones con la PAPP-A 0.2-0.4 MoMs que en las que la tenían por debajo de 0.2 MoMs, al contrario de lo que se ha visto en otros estudios (1), (6), (11). En el primer grupo se ha visto un evento adverso en el 44.44% de los casos, frente al 30.95% del segundo grupo. Esto puede deberse a que este análisis se ha hecho partiendo de un tamaño muestral pequeño, por lo que sería necesario realizar un estudio similar con mayor “n” para confirmar o descartar esta conclusión.

Siguiendo con el análisis de estos 2 grupos, la incidencia de abortos ha sido exactamente igual en ambos pero sin embargo, la incidencia de CIR ha sido muy superior en el grupo con la PAPP-A <0.2 MoMs respecto al grupo con la PAPP-A 0.2-0.4 MoMs. (6.25% frente a 1.59%). Por lo tanto, la única patología que se ha producido en mayor medida en el grupo con la PAPP-A <0.2 MoMs frente al grupo con la PAPP-A 0.2-0.4 MoMs ha sido el CIR del feto.

Por último, se debe recalcar que a pesar de la alta incidencia de estos acontecimientos adversos, el 58.93% de las mujeres a las que se detectó un nivel de PAPP-A por debajo de lo normal, tuvo una gestación normal, un parto eutócico y un recién nacido sano. Por lo que, el detectar esta proteína anormalmente baja debe alertar de la posibilidad de sufrir alguna anomalía gestacional, pero teniendo en cuenta que en más de la mitad de los casos de este estudio el curso gestacional ha sido normal.

6. DISCUSIÓN.

A raíz de los resultados observados en este trabajo, se va a poner en marcha un nuevo protocolo de actuación en el HUB para llevar a cabo en los casos en los que se detecte una PAPP-A por debajo de 0.4 MoMs.

Este protocolo (**Figura 24**) diseñado por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUB se basa en la realización de un Doppler de arterias uterinas y una biometría fetal en el segundo trimestre.

En el Doppler de arterias uterinas se analiza la resistencia de la arteria uterina con el fin de estudiar el desarrollo placentario.

En la biometría fetal se estudiará la existencia de marcadores de CIR. Estos marcadores de CIR son: Peso fetal estimado < percentil 2.5, biometría fetal mayor de 1 semana menor, Ratio circunferencia cefálica/ circunferencia abdominal > percentil 90 y circunferencia abdominal < percentil 10.

En función de los resultados de estas dos pruebas complementarias se decidirá cómo va a ser el seguimiento de esa gestación.

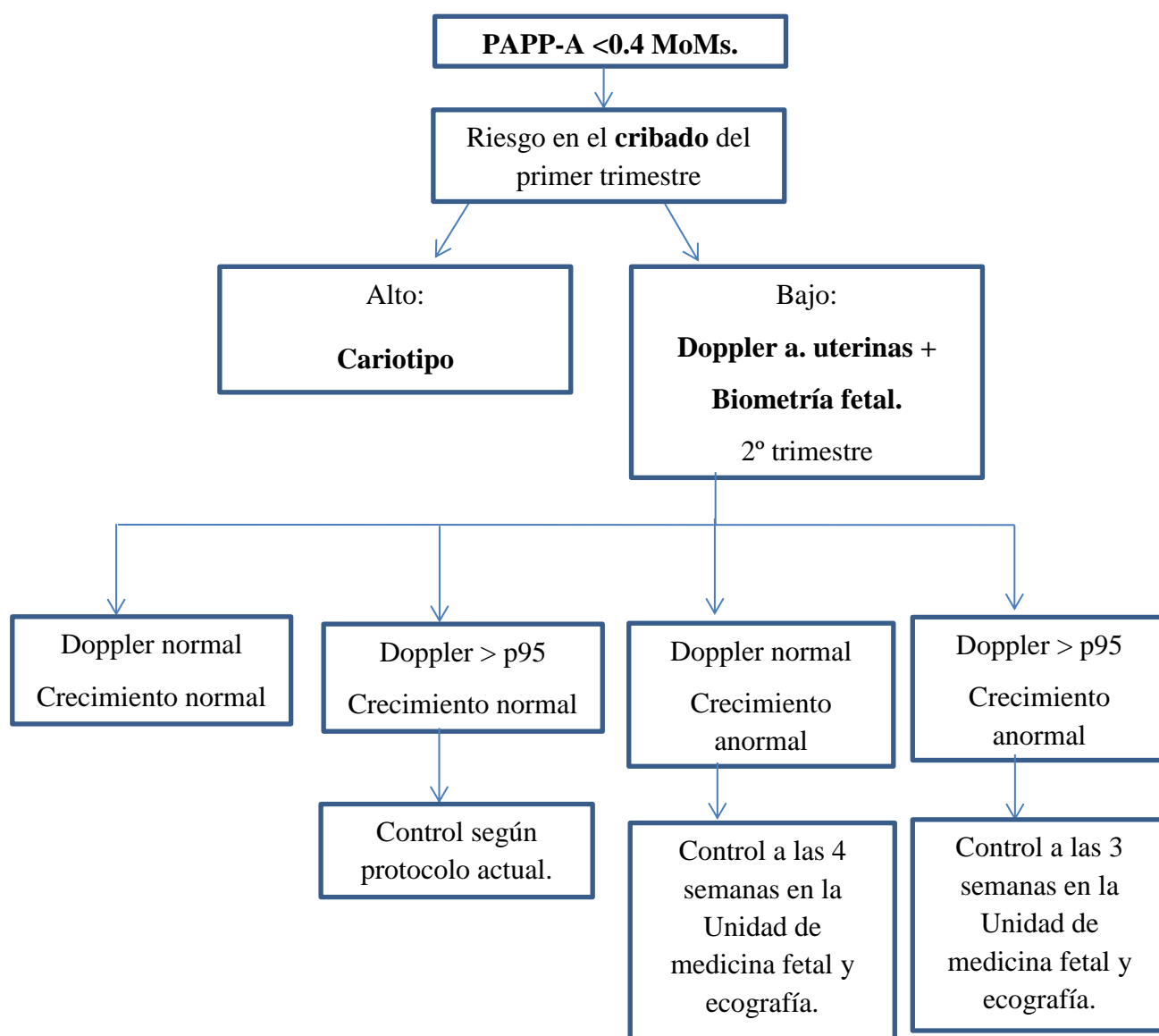


Figura 24. Nuevo protocolo del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUB para las gestantes con la PAPP-A baja en el primer trimestre.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Usandizaga J, De la Fuente P. Tratado de obstetricia y ginecología. Madrid: Marban; 2015.
2. Bischof P, Mégevand M. Pregnancy-associated plasma protein-A concentrations in men with testicular and prostatic tumors. *Arch Androl.* 1986;16(2):155-160.
3. Kajjomaa M, Ulander V-M, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, et al. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2016; 36: 1115-1120.
4. Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49: 258-262.
5. González Merlo J, González Bosquet E, González Bosquet J. *Obstetricia.* 6 ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
6. Ochshorn Y, Kupfermanc MJ, Wolman I, Orr-Urtreger A, Jaffa AJ, Yaron Y. First trimester PAPP-A in the detection of non-Down syndrome aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2001; 21: 547-549.
7. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994; 84: 918-922.
8. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 411-416.
9. Spencer C.A., Allen V.M, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008; 28: 1029-1036.
10. 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: 778-782.
11. Morris K, Bilagi A, Devani P, Kilby M. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestacional age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017; 37: 1-13.

12. Moore K, Persaud T, Torchia M. Antes de nacer. Fundamentos de embriología y anomalías congénitas. 9 ed. Madrid: Panamericana; 2016.
13. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol. 1987; 94(5): 387-402.
14. National Health Service (NHS), Down Syndrome, overview.
15. Sadler T, Carreras i Goicoechea E, González M.D, Palacios J.R. Langman: Embriología médica con orientación clínica. 10 ed. Barcelona: Panamericana; 2007.
16. Aniel-Quiroga M.A, Fernández M.R, Fraca M, Landa J.M, López M.A, López-Urrutia A, et al. Programa de cribado prenatal de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas [Internet]. Osakidetza; 2013. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/programa_down/es_down/adjuntos/Programa_de_Cribado_Prenatal_de_Sindrome_de_Down_y_otras_anomalias_cromosomicas.pdf
17. Cuckle H. Biochemical cribado for Down syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000; 92: 97-101.
18. Nicolaides KH. The 11-13⁺⁶ weeks scan [Internet]. London: Fetal Medicine Foundation; 2004. Disponible en: <http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF-English.pdf>
19. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Screening de cromosopatías fetales [Internet]. SEGO; 2011. Disponible en: <http://www.sego.es/Content/pdf/screeningcromosomopatas.pdf>
20. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; n° 34, 1968. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/17/WHO_PHP_34.pdf
21. Kagan K, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester cribado for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:493-502.

22. Schmidt P, Hormansdorfer C, Golatta M, Scharf A. Analysis of the distribution shift of detected aneuploidies by age independent first trimester cribado.. Arch Gynecol Obstet. 2000; 281: 393-399.
23. Luewan S, Sirichotiyakul S, Yanase Y, Traisrisilp K, Tongsong T. Median levels of serum biomarkers of fetal Down syndrome detected during the first trimester among pregnant Thai Woman. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012; 117: 140-143.
24. Cunningham F, Williams J. Obstetricia de Williams. 23 ed. México: McGraw-Hill; 2011.
25. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, et al. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. Prenat Diagn. 2009; 29:606.
26. Tredwell S, Wilson D, Wilmink M. Review of the effect of early amniocentesis on foot deformity in the neonate. Journal of Pediatric Orthopaedics. 2001; 21:636-64.
27. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. BJOG. 2005; 112:394.
28. Borgida A, Mills A, Feldman D, Rodis J, Egan J . Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183:937-939.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007; 110:1459-1467.
30. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risk for prenatal diagnosis techniques. Fetal Diagn Ther. 2010; 27(1):1-7.
31. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45: 16-26.

32. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110:687-694.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus sampling. Green-top guideline no 8. London: RCOG Press; 2010. Disponible en : https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_8.pdf
34. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168: 1339-1344.