



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

TÍTULO:

**¿La variación diurna afecta los niveles de PAPP-A en la prueba de tamiz prenatal para aneuploidías fetales en el primer trimestre de fetos con translucencia nucal normal?**

---

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA SÁNCHEZ CRUZ

TUTOR:

DRA. JANA ANGELINA LÓPEZ FÉLIX

HUIXUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO, JULIO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE GENERAL

Índice de Tablas.....	4
Índice de Figuras .....	4
Abreviaturas.....	5
1. Antecedentes teóricos .....	6
2. Justificación .....	11
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Pregunta de investigación .....	11
5. Hipótesis.....	11
6. Objetivo.....	12
6.1. Objetivo general .....	12
6.2. Objetivos específicos .....	12
7. Metodología .....	13
7.1. Universo de trabajo .....	13
7.2. Tipo de estudio .....	13
7.3. Criterios de selección.....	13
7.3.1. Criterios de inclusión .....	13
7.3.2. Criterios de exclusión .....	13
7.3.3. Criterios de eliminación.....	13
7.4. Procedimientos.....	14
7.4.1. Conformación de grupos .....	14
7.5. Variables .....	14
7.6. Plan de análisis de resultados.....	16
8. Consideraciones éticas .....	17

9.	Resultados .....	18
9.1.	Subanálisis sin extremos de PAPP-A en relación con el horario .....	21
10.	Discusión .....	23
11.	Conclusión .....	26
12.	Referencias bibliográficas.....	27
	Anexos.....	29
	Hoja electrónica para recolección de datos .....	30

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición conceptual y operativa de variables .....	14
Tabla 2. Variables cuantitativas de las pacientes .....	20

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de toma de las muestras séricas por horario .....	18
Figura 2. Frecuencias según cortes de PAPP-A y $\beta$ -hCG .....	19
Figura 3. Correlación entre nivel de PAPP-A y horario de la muestra .....	20
Figura 4. Subanálisis sin valores extremos de PAPP-A con horario de la muestra .....	22

## ABREVIATURAS

MoM	Múltiplos de la mediana
PAPP-A	Proteína plasmática A asociada al embarazo
sdg	Semanas de gestación
$\beta$ -hCG	Hormona gonadotrofina coriónica humana fracción beta

# 1. ANTECEDENTES TEÓRICOS

## INTRODUCCIÓN

El tamiz prenatal del primer trimestre para aneuploidías fetales está compuesto de la medición ultrasonográfica de la translucencia nucal y los marcadores bioquímicos maternos; los cuales en conjunto nos dan un riesgo aproximado con el cual cuenta la paciente para presentar alguna aneuploidía fetal y así dirigir pruebas diagnósticas y poder ofrecer consejería genética oportuna a la paciente.

Los marcadores bioquímicos en suero materno, proteína plasmática A asociada al embarazo y gonadotropina coriónica humana fracción beta (PAPP-A y  $\beta$ -hCG) son parte fundamental del tamiz prenatal del primer trimestre para alteraciones cromosómicas. Su contribución principal es el aumento en la tasa de detección (hasta 95%) que aportan al tamiz ultrasonográfico, el cual sin marcadores bioquímicos detecta únicamente 75-80% de las aneuploidías fetales <sup>1</sup>.

Tanto PAPP-A como  $\beta$ -hCG son glicoproteínas producidas principalmente por el trofoblasto y las células deciduales. La PAPP-A es detectable en suero materno a partir del día 28 postconcepción y sus niveles se duplican cada 3-4 días durante todo el embarazo y hasta el nacimiento. De forma contraria, los niveles de  $\beta$ -hCG normalmente van disminuyendo con las semanas de gestación <sup>2,3</sup>.

Factores como la etnia materna, el peso, tabaquismo, diabetes insulino-dependiente, síndrome de ovario poliquístico, el método de concepción y las semanas de embarazo afectan los niveles de estas glicoproteínas por lo que sus resultados deben ajustarse a estos factores y reportarse en MoM (múltiplos de la mediana) <sup>4-8</sup>.

El nivel esperado (normal), tanto como para PAPP-A como para  $\beta$ -hCG es igual o cercano a 1.0 MoM, ya que, a mayor desviación de esta mediana, mayor asociación con alteración cromosómica; por ejemplo, en los casos de trisomía 21, la  $\beta$ -hCG suele encontrarse al doble (2.0 MoM), mientras que la PAPP-A disminuye a la mitad de lo esperado (<0.5 MoM). En los

casos de trisomía 18 y 13, los dos marcadores suelen encontrarse por debajo de los 0.5 MoM<sup>9</sup>.

Además de los factores ya mencionados, se ha sugerido que el horario de la toma de sangre venosa para análisis de los marcadores podría influir en el resultado. Algunos estudios sugieren la posibilidad de variaciones diurnas en los niveles de hCG tomados en segundo trimestre<sup>10</sup> y algunos otros más recientes, también han encontrado variaciones diurnas sustanciales en los niveles de estriol y alfa-fetoproteína en tercer trimestre<sup>11-14</sup>.

### TAMIZ PRENATAL PARA ANEUPLOIDIAS

En el tamiz prenatal del primer trimestre, el mejor índice de detección para síndrome de Down se obtiene al emplear los marcadores bioquímicos en conjunto con la translucencia nucal lo que se conoce como tamiz combinado, sin embargo, no detecta defectos abiertos del tubo neural. El tamiz del primer trimestre se realiza entre las semanas 11.0 y la 13.6 e incluye los siguientes marcadores:

- Gonadotropina coriónica humana fracción beta en suero materno ( $\beta$ -hCG)
- Proteína plasmática A asociada al embarazo en suero materno (PAPP-A)
- Medición ultrasonográfica de la translucencia nucal fetal.

En el tamiz prenatal del segundo trimestre, el mejor índice de detección se obtiene utilizando el cuádruple marcador y es recomendable el ultrasonido para precisar la edad gestacional, con lo que mejora el índice de detección tanto de síndrome de Down como de defectos abiertos de tubo neural. Si bien el cuádruple marcador puede realizarse hasta la semana 20.6, es recomendable realizarlo entre la semana 16 y la 18 para efecto de que, en caso de requerirse una amniocentesis, se tenga el tiempo suficiente (1 a 2 semanas) para obtener el resultado antes de la semana 20.

Un tamiz es positivo cuando uno o más de los padecimientos estudiados se encuentran por arriba del valor de corte establecido. El resultado se expresa como un riesgo o probabilidad de que la condición esté presente en el feto al término de la gestación, o en el segundo trimestre. El riesgo para el segundo trimestre será mayor, debido a que el 23% de los fetos con Síndrome de Down terminan en aborto espontáneo entre el segundo trimestre y el término de la gestación <sup>15</sup>.

#### PAPP-A

La PAPP-A es una glicoproteína de alto peso molecular, descrita en 1972 como una de cuatro proteínas encontradas en el suero materno durante el embarazo. La PAPP-A está formada por 4 subunidades que tienen un peso molecular total de aproximadamente 750,000 d. Dos de las 4 subunidades son únicas para PAPP-A y 2 son idénticas a las encontradas en los eosinófilos.

El complejo PAPP-A es sintetizado por la placenta y secretado principalmente en la circulación materna. En el embarazo normal, los niveles de PAPP-A en la sangre materna se encuentran detectables aproximadamente a las 8 semanas de gestación y aumentan a lo largo de la misma en una proporción más o menos directa con el crecimiento de la placenta. La función biológica de la PAPP-A no se conoce con exactitud hasta este momento.

La base fisiopatológica de niveles bajos de PAPP-A en el suero materno en el primer trimestre del embarazo con síndrome de Down se está estudiando actualmente. Lo que se sabe con certeza es que de todos los marcadores bioquímicos que se han estudiado hasta la fecha, la PAPP-A es el único producto placentario que tiene niveles más bajos en el embarazo con síndrome de Down que en el embarazo no afectado. Todos los demás productos placentarios que se han medido en el primer o segundo trimestre tienen niveles elevados o insignificantes en el embarazo con síndrome de Down. Los niveles de PAPP-A, de hecho, en el momento del inicio del segundo trimestre, ya no son bajos en el embarazo con síndrome de Down, sino que permanecen sin cambios en relación con los niveles en el embarazo no afectado. Por lo tanto, se cree que, en el embarazo con síndrome de Down, la

secreción de PAPP-A tiene un período de latencia que persiste durante el primer trimestre, pero en el segundo trimestre, la secreción de PAPP-A se ha acelerado, reflejada en los niveles séricos que son lo mismo que en un embarazo no afectado <sup>16</sup>.

La PAPP-A también se ha encontrado en diferentes sistemas celulares como en células vasculares del músculo liso, osteoblastos, etc. Se ha descubierto que la PAPP-A segmenta proteolíticamente el factor de crecimiento tisular similar a la insulina (IGFBP-4); por lo que también se ha utilizado como un marcador predictivo de preeclampsia, así como un marcador de inestabilidad de la actividad de la placa aterosclerótica y podría predecir complicaciones en cardiología. Pero esta aplicación requiere pruebas más sensibles en comparación con el diagnóstico prenatal <sup>17</sup>.

### $\beta$ -hCG

La fracción beta es una de las 2 subunidades que componen a la hCG, tiene un peso molecular de aproximadamente 20,000 d y se sintetiza por la placenta. La subunidad beta libre de hCG no tiene funciones biológicas conocidas, pero la hCG intacta tiene las funciones hormonales conocidas de síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo y la síntesis de testosterona por los testículos cuando hay un feto masculino.

Se sabe que la hCG intacta se separa en sus subunidades individuales más fácilmente después de la hidrólisis enzimática de enlaces peptídicos clave en la subunidad beta. Es posible que este proceso se acelere en el embarazo con síndrome de Down, lo que lleva a los niveles aumentados de  $\beta$ -hCG observados en el suero materno <sup>16</sup>.

## VARIACIONES EN MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL TAMIZ PRENATAL

Existen factores que pueden modificar los valores e interpretación de los diferentes marcadores bioquímicos que se utilizan en el tamiz prenatal; como lo son la edad materna, antecedentes de embarazos previos afectados, error en el cálculo de la edad gestacional, peso materno, raza y etnia materna, embarazo gemelar, resultado falso positivo previo, técnicas de reproducción asistida, tabaquismo, diabetes mellitus, etc.

Existen varios estudios en los que se ha incluido a la variación diurna o ciclo circadiano como factor que afecta a los marcadores bioquímicos del tamiz prenatal, especialmente en el del segundo y tercer trimestre; sin embargo, para el tamiz prenatal del primer trimestre, existe únicamente un estudio que ha evaluado la variación diurna de la PAPP-A y  $\beta$ -hCG en donde se demostró que los niveles de MoM PAPP-A fueron significativamente más bajos en el grupo de mujeres que se tomó la muestra por la tarde en comparación con el grupo de la mañana, mientras que los niveles de MoM  $\beta$ -hCG fueron similares en ambos grupos<sup>18</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la  $\beta$ -hCG se utiliza como marcador bioquímico en el tamiz prenatal y éste es el marcador sérico que más se ha estudiado con respecto a sus variaciones diurnas.

En un artículo publicado en el 2001, se estudiaron las concentraciones de  $\beta$ -hCG en orina y su variación diurna. Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en el que se midieron las concentraciones de  $\beta$ -hCG en orina de mujeres con embarazos no complicados en el segundo trimestre; en donde el principal hallazgo del estudio fue que las concentraciones de  $\beta$ -hCG mostraron una variación diurna significativa. La diferencia entre las concentraciones pico y nadir fue equivalente a 0.8 MoM. Por lo tanto, es esperado que los cálculos del riesgo para el síndrome de Down se vean afectados sustancialmente por el momento de la recolección de la muestra por lo que debe reconsiderarse la hora de la toma de la muestra y así tener un riesgo más certero para el síndrome de Down<sup>19</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

En el primer trimestre del embarazo, hasta el momento, solo existe una publicación reportando variaciones diurnas que afectan específicamente los niveles de PAPP-A<sup>18</sup>, sugiriendo que en las tomas séricas realizadas en turno vespertino se encuentran con mayor frecuencia niveles menores a 0.4 MoM llevando a mayor número de cálculos con resultado falsos positivos y mayor número de procedimientos invasivos diagnósticos, sin diferencias significativas en el número de alteraciones cromosómicas en comparación con el turno matutino.

Ciertamente durante el trabajo habitual de la Clínica Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas, parecía notar esa tendencia por lo que se propuso realizar este trabajo para comprobar o descartar variaciones diurnas en nuestra población, que pudieran comprometer los resultados de los marcadores bioquímicos tomados en turno vespertino y así establecer medidas correctivas.

## **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Si se encontraran variaciones diurnas de uno de los marcadores bioquímicos de dicho tamiz, en este caso de la PAPP-A, se podría dirigir la toma de las muestras de sangre en un horario específico para el adecuado tamiz prenatal del primer trimestre.

## **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La variación diurna de la PAPP-A tienen efectos sobre los resultados de los marcadores bioquímicos de la prueba de tamiz prenatal del primer trimestre?

## **5. HIPÓTESIS**

Tomar la muestra de sangre venosa por la tarde para el tamiz prenatal del primer trimestre provoca bajos niveles de PAPP-A.

## **6. OBJETIVO**

### **6.1. OBJETIVO GENERAL**

Describir si existe una asociación entre los niveles séricos de la PAPP-A entre las pacientes a las que se les tomó la muestra sérica en la mañana y a las que se les tomó por la tarde y la ocurrencia de alteraciones en el tamiz prenatal del primer trimestre.

### **6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la correlación entre el nivel de PAPP-A con el horario de la toma de muestra sérica en la mañana o por la tarde.
- Estimar el grado de asociación entre las variables maternas y fetales con el horario de la toma de muestra sérica en la mañana o por la tarde.
- Determinar la cantidad de pacientes con niveles bajos de PAPP-A.
- Determinar la cantidad de pacientes con niveles altos de  $\beta$ -hCG.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1. UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con tamiz prenatal combinado para aneuploidías del primer trimestre en el Hospital Ángeles Lomas del 1º de febrero del 2017 al 28 de febrero del 2018.

### **7.2. TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, transversal, analítico, retrospectivo.

### **7.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **7.3.1. Criterios de inclusión**

- Mujeres embarazadas
- Tamiz prenatal combinado para aneuploidías del primer trimestre.

#### **7.3.2. Criterios de exclusión**

- Mujeres con embarazo gemelar
- Mujeres con fetos con translucencia nucal mayor o igual a 2.6 mm
- Ecografía fetal con ductus venoso anormal y/o ausencia de hueso nasal
- Anomalías fetales estructurales detectadas por ecografía
- Mujeres con embarazo obtenido por fertilización in vitro.

#### **7.3.3. Criterios de eliminación**

- Mujeres en las que no se anotó la hora de la toma de sangre, o la edad gestacional.

#### **7.4. PROCEDIMIENTOS**

Se llevaron a cabo una serie de procedimientos para la recolección de información, mediante instrumentos y métodos para el control de calidad de los datos.

Se trata de un estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo, cuya información se obtuvo a partir de una base de datos preexistente en la cual no se encontraba la variable “hora de la toma de la muestra sérica” y que se continuó con ésta nueva variable durante el periodo establecido empleando una hoja de Excel (Anexos). Dicha información fue recabada en su mayoría por el investigador principal y por el equipo de médicos de la Clínica de Medicina Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas.

Una base de la Clínica de Medicina Materno Fetal del 1º de febrero del 2017 al 28 de febrero del 2018 de las pacientes que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Ángeles Lomas a realizarse el tamiz del primer trimestre combinado por indicación de su médico gineco-obstetra.

Para las mediciones realizadas en las pacientes se dispuso de un equipo de ultrasonografía para translucencia nugal, el programa Fetal-Test operado por un especialista experto, y un equipo para procesar PAPP-A.

##### **7.4.1. Conformación de grupos**

Las pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a la hora de la toma de la muestra sérica; el grupo de la mañana fue considerado de las pacientes que se tomaron la muestra a partir de las 08:00 horas y el grupo de la tarde se consideró con las tomas de muestras a partir de las 12:00 horas. Los dos grupos se compararon en términos de los resultados ecográficos. Los biomarcadores (MoM PAPP-A y MoM  $\beta$ -hCG); los niveles bajos de PAPP-A (<0.4 MoM) y  $\beta$ -hCG elevada (>2.5 MoM) también fueron comparados.

#### **7.5. VARIABLES**

**Tabla 1. Definición conceptual y operativa de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Indicador</b>	<b>Tipo</b>
Edad materna	Tiempo de vida de la paciente gestante desde su fecha de nacimiento hasta la fecha de tamiz prenatal	Años	INDEPENDIENTE Cuantitativa Discreta
Edad gestacional	Tiempo de duración del embarazo estimado por la fecha de última menstruación mediante cálculo obstétrico	Semanas sdg	INDEPENDIENTE Cuantitativa Discreta
Edad gestacional por fetometría	Tiempo de gestación estimado por las mediciones ultrasonográficas fetales	Semanas sdg	INDEPENDIENTE Cuantitativa Discreta
Translucencia nuchal	Medición del espacio situado en la zona posterior de la nuca del feto, mediante ultrasonografía fetal	Milímetros mm	INDEPENDIENTE Cuantitativa Continua
		Anormal ≥2.6 mm	Cualitativa Nominal
Longitud cráneo caudal (mm)	También denominada longitud céfalo-caudal. Medida de la longitud del feto entre la coronilla y la rabadilla mediante ultrasonografía	Milímetros mm	INDEPENDIENTE Cuantitativa Continua
Hora de toma de la muestra sérica	Registro de temporalidad de la hora del día en la cual se toma la muestra sanguínea para obtención del suero destinado a las mediciones bioquímicas del tamiz prenatal	Hora horas hh:mm	INDEPENDIENTE Cuantitativa Discreta
		Turno mañana <12:00 horas Turno tarde ≥12:00 horas	Cualitativa Nominal Dicotómica
PAPP-A (MoM)	Proteína plasmática A asociada al embarazo	MoM	DEPENDIENTE Cuantitativa Continua
		Valor bajo <0.4 MoM	Cualitativa Nominal Dicotómica
β-HCG (MoM)	Hormona gonadotrofina coriónica humana fracción β	MoM	DEPENDIENTE Cuantitativa Continua
		Valor alto >2.5 MoM	Cualitativa Nominal Dicotómica

Riesgo previo trisomía 18	Riesgo en el embarazo actual para que el feto presente trisomía 18 antes de la determinación del tamiz prenatal	Evento por Número de embarazos 1/número de embarazos  V.gr.: 1/800 "uno de cada 800 embarazos"	DEPENDIENTE Cuantitativa De razón
Riesgo posterior trisomía 18	Riesgo en el embarazo actual para que el feto presente trisomía 18, calculado después de la determinación del tamiz prenatal	Evento por Número de embarazos  1/número de embarazos	DEPENDIENTE Cuantitativa De razón
Riesgo previo trisomía 21	Riesgo en el embarazo actual para que el feto presente trisomía 21 antes de la determinación del tamiz prenatal	Evento por Número de embarazos  1/número de embarazos	DEPENDIENTE Cuantitativa De razón
Riesgo posterior trisomía 21	Riesgo en el embarazo actual para que el feto presente trisomía 21, calculado después de la determinación del tamiz prenatal	Evento por Número de embarazos  1/número de embarazos	DEPENDIENTE Cuantitativa De razón

## 7.6. PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se procede a presentar los resultados mediante estadística descriptiva de variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión; las variables cuantitativas se presentan con frecuencias y proporciones. En la estadística inferencial, las diferencias entre variables cuantitativas se calculan con la prueba T de Student, o Satterthwaite si las varianzas son desiguales, en caso de frecuencias bajas menores a 10 casos por subgrupo se opta por prueba U de Mann-Whitney. La correlación lineal entre variables cuantitativas se hace mediante el coeficiente R de Pearson. Las diferencias entre variables cualitativas se calculan mediante prueba ji cuadrada de Pearson o exacta de Fisher según requisitos estadísticos. Se considera estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

## 8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo de investigación se realizó con estricto apego a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su Título Quinto<sup>20</sup>, Investigación para la Salud (Capítulo Único), tomando en cuenta los artículos 100 y 101.

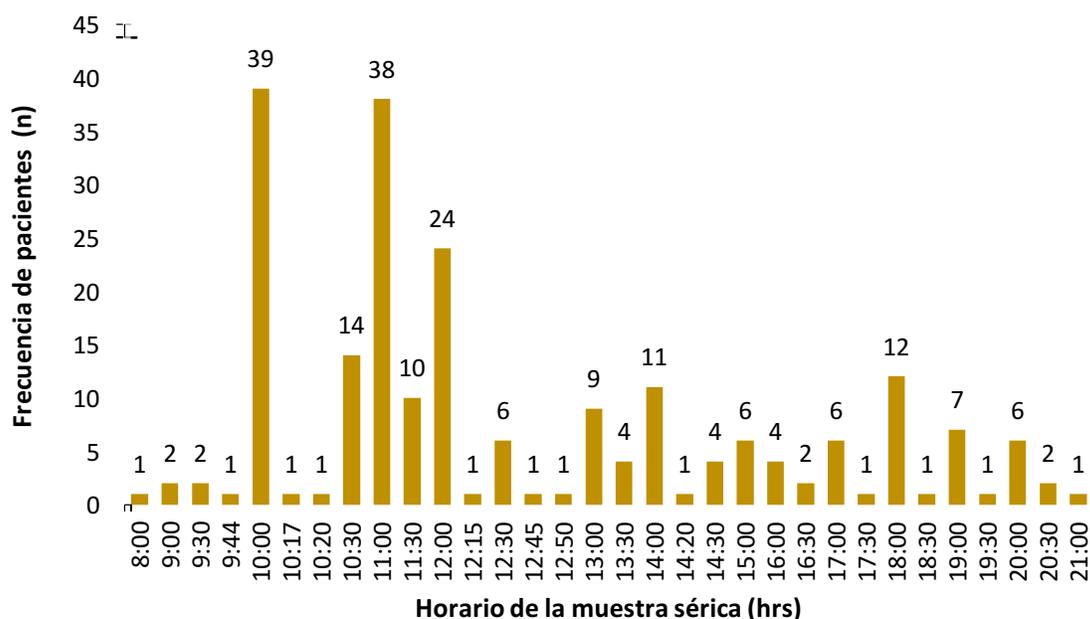
Los aspectos éticos de la presente investigación se apegan a la declaración de Helsinki a la última revisión realizada en Brasil en el 2013<sup>21</sup>, en lo que respecta a los principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos; así mismo, se encuentran establecidos en los lineamientos y principios generales del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, se refiere (publicado en el diario oficial de la federación el 7 de febrero de 1984), dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII y VIII), del título segundo correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. De acuerdo al artículo 17, de este mismo título, el presente trabajo de investigación se considera una investigación sin riesgo, por la revisión de datos en el expediente clínico, que no constituyen alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de las personas<sup>20</sup>.

La recolección de datos alude a antecedentes de tipo personal y al estado fisiopatológico de la paciente al momento del tamiz prenatal; el recabado de datos respeta el anonimato de las pacientes, manteniendo discreción en el manejo de la información. Además, se cuidan los derechos de justicia, autonomía, beneficio y no maleficencia de las participantes. Se garantiza la confidencialidad de la información.

## 9. RESULTADOS

En una base de datos de 325 pacientes dentro del periodo de observación 2017-2018, se incluyeron sólo aquellos casos que cumplieron los criterios de selección; añadimos a dichos criterios que las pacientes contaran con el reporte de PAPP-A y  $\beta$ -HCG para garantizar un análisis apropiado para estas variables. Entraron los datos para análisis estadístico de 220 pacientes en total, el inicio del horario matutino (AM) se consideró desde las 8:00 horas y el horario vespertino (PM) a partir de las 12:00 horas, cuyas frecuencias fueron 109 pacientes AM y 111 pacientes PM. La mayoría de las tomas de muestra se hicieron a las 9:00, 10:30, 11:00, 12:00, 14:00 y 18:00 horas (Figura 1).

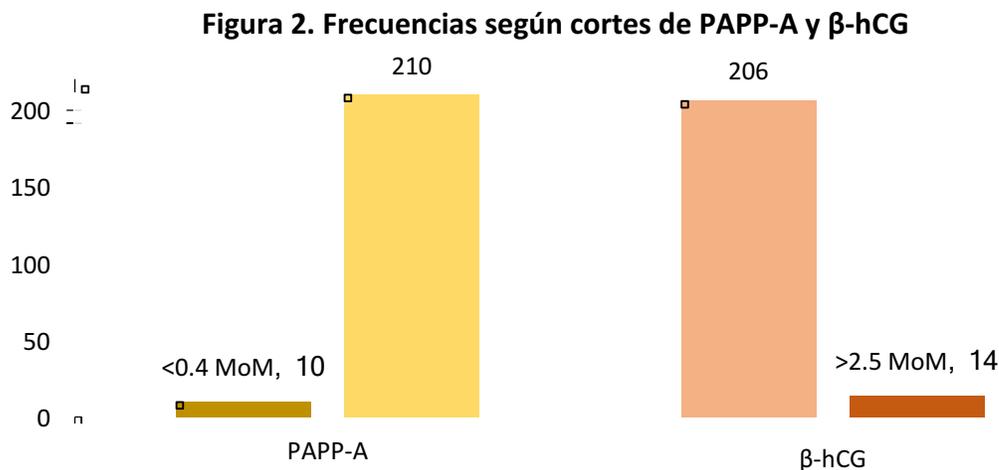
**Figura 1. Frecuencia de toma de las muestras séricas por horario**



Se muestran las frecuencias de pacientes (n) a quienes se les tomó la muestra sanguínea para determinaciones séricas en los distintos horarios.

La edad de las pacientes en general fue de  $31.7 \pm 4.5$  años en promedio, un poco mayor en el grupo vespertino respecto al matutino (AM 31.1 vs PM 32.3 años,  $p = 0.068$ ) estadísticamente limítrofe. La edad gestacional promedio fue de  $12.6 \pm 0.7$  semanas, estadísticamente similar entre horarios (AM  $12.7 \pm 0.7$  vs PM  $12.6 \pm 0.7$  sdg,  $p = 0.113$ ); la edad gestacional por fetometría promedio de  $12.6 \pm 0.6$  sdg también fue similar entre horarios (AM  $12.7 \pm 0.6$  vs PM  $12.5 \pm 0.6$  sdg,  $p = 0.079$ , Tabla 2).

El nivel de  $\beta$ -hCG promedio fue de  $1.6 \pm 4.5$  MoM, estadísticamente similar entre horarios (AM  $1.4 \pm 3.9$  vs PM  $1.8 \pm 5.1$ ,  $p = 0.527$ ). El corte de valor  $>2.5$  MoM consideró a la  $\beta$ -hCG como alta, cuya frecuencia fue de 14 pacientes (6.4%), el resto de las pacientes ( $n = 206$ , 93.6%) reportó una  $\beta$ -hCG  $\leq 2.5$  MoM (Figura 2 y Tabla 2).



Se muestran las frecuencias de pacientes (n) por corte de PAPP-A  $<0.4$  MoM y por corte de  $\beta$ -hCG  $>2.5$  MoM ( $n = 220$ ).

El nivel promedio de PAPP-A fue de  $1.4 \pm 3.7$  MoM. El corte de valor  $<0.4$  MoM consideró a la PAPP-A como baja, cuya frecuencia fue de 10 pacientes (4.6%) en nivel bajo con valor promedio de  $0.3 \pm 0.1$  MoM; el resto de las pacientes ( $n = 210$ , 95.4%) mostró una PAPP-A de  $1.5 \pm 3.8$  MoM (Figura 2 y Tabla 2).

El análisis de asociación mostró que la proporción de nivel bajo de PAPP-A fue similar entre las muestras matutinas y las vespertinas sin diferencia estadísticamente significativa (4.6% vs 4.5% respectivamente,  $p = 0.615$ ).

El análisis de correlación lineal entre horario y nivel de PAPP-A mostró un coeficiente de correlación de Pearson  $R = -0.047$  ( $p = 0.489$ ), lo que equivale a una variación mínima de PAPP-A ligeramente mayor en la toma matutina que en la vespertina, sin significancia estadística (Figura 3).

**Tabla 2. Variables cuantitativas de las pacientes**

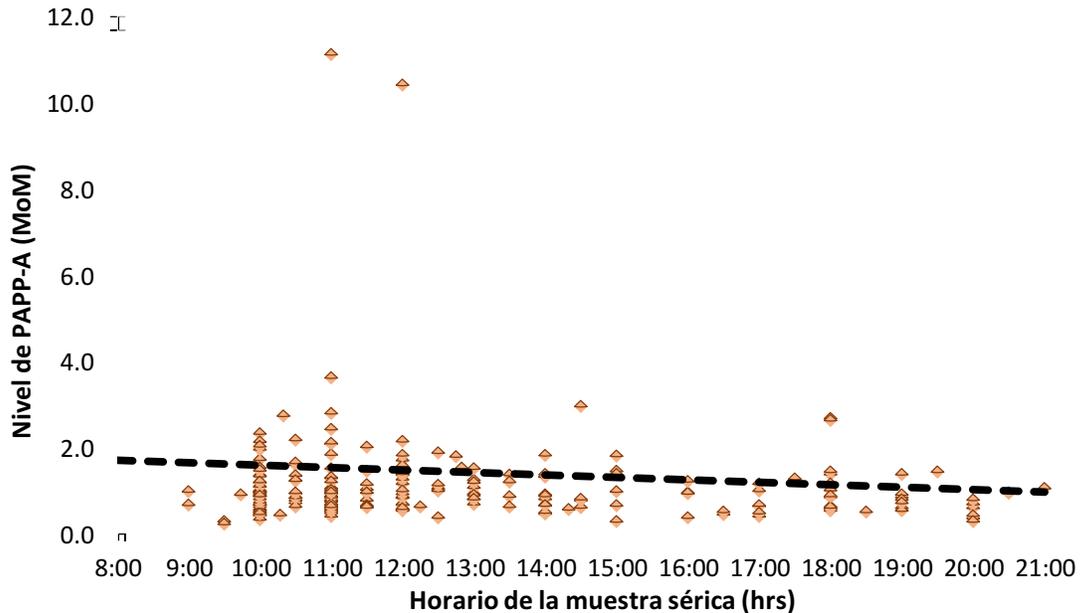
Parámetro	Todas (n = 220)	Matutino (n = 109)	Vespertino (n = 111)	p
Edad materna (años)	31.7 ± 4.5 (32)	31.1 ± 3.9 (32)	32.3 ± 5.1 (32)	<sup>1</sup> 0.068
Edad gestacional (sdg)	12.6 ± 0.7 (12.5)	12.7 ± 0.7 (12.6)	12.6 ± 0.7 (12.5)	0.113
Edad gestacional por fetometría (sdg)	12.6 ± 0.6 (12.5)	12.7 ± 0.6 (12.6)	12.5 ± 0.6 (12.4)	0.079
Translucencia nucal (mm)	1.6 ± 0.4 (1.5)	1.6 ± 0.4 (1.6)	1.6 ± 0.4 (1.5)	0.490
Long. cráneo cauda (mm)	53.6 ± 23.6 (62)	54.4 ± 24.1 (63.2)	52.8 ± 23.2 (60.7)	0.614
PAPP-A (MoM)	1.4 ± 3.7 (0.9)	1.1 ± 1.1 (0.9)	1.7 ± 5.1 (0.9)	0.211
β-HCG (MoM)	1.6 ± 4.5 (0.8)	1.4 ± 3.9 (0.8)	1.8 ± 5.1 (0.8)	0.527
Riesgo previo t18	1389 ± 694	1517 ± 620	1267 ± 741	*0.012
Riesgo posterior t18	25485 ± 113209	34499 ± 162411	17006 ± 6874	0.299
Riesgo previo t21	477 ± 274	525 ± 253	431 ± 286	*0.016
Riesgo posteriort21	11555 ± 7820	12250 ± 7826	10902 ± 7797	0.229

Long. = longitud, t18 = trisomía 18, t21 = trisomía 21

Se muestra promedio ± desviación estándar (mediana) de los parámetros cuantitativos de todas las pacientes y por cada turno. La p calcula la diferencia entre mañana y tarde con prueba T de Student, o Satterthwaite si las varianzas son desiguales.

\* p < 0.05, <sup>1</sup> p < 0.075 límite

**Figura 3. Correlación entre nivel de PAPP-A y horario de la muestra**



Se muestran los niveles de PAPP-A (MoM) por cada paciente en los distintos horarios. La escala llega a 12.0 MoM por lo que no se observan dos pacientes con PAPP-A de 38.1 MoM a las 12:00hrs, también incluidos en el análisis de correlación.

Pearson R = -0.047 (p = 0.489).

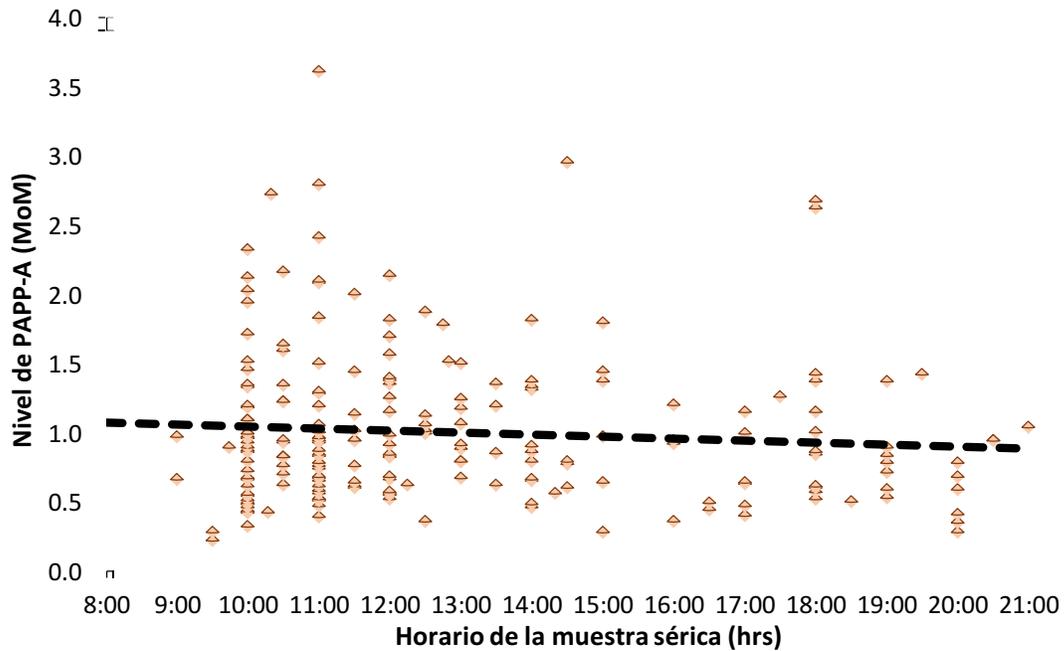
El riesgo de trisomía 18 previo al tamiz prenatal es de 1/1389, mayor en el grupo matutino (AM 1/1517 vs PM 1/1267,  $p = 0.012$ ); posterior al tamiz, el riesgo de trisomía 18 baja a 1/25485 embarazos, similar entre grupos (AM 1/34499 vs PM 1/17006,  $p = 0.299$ , con varianzas desiguales). El riesgo de trisomía 21 previo al tamiz es de 1/477, mayor en el grupo matutino (AM 1/525 vs PM 1/431,  $p = 0.016$ ); posterior al tamiz, el de trisomía 21 baja a 1/11555, semejante entre grupos (AM 1/12250 vs PM 1/10902,  $p = 0.229$ , con varianzas equivalentes).

Numéricamente se observó una inclinación hacia el nivel menor de PAPP-A en el horario de la tarde, con un cálculo de correlación no significativa (Figura 3); recordemos que existen valores extremos que afectan las medidas de tendencia central y dispersión de la Tabla 2.

### **9.1. SUBANÁLISIS SIN EXTREMOS DE PAPP-A EN RELACIÓN CON EL HORARIO**

Se llevó a cabo un subanálisis con la exclusión de las 4 pacientes que reportaron los valores más altos de PAPP-A (dos de 38.1 MoM, una de 11.1 y una de 10.4 MoM), con el fin de asegurar si los valores extremos (outliers en inglés) influyen en la correlación lineal entre horario y nivel de PAPP-A, comprobamos que no cambia significativamente con un coeficiente de correlación Pearson  $R = -0.082$  ( $p = 0.233$ ), que confirma una variación no significativa de PAPP-A ligeramente mayor en la mañana que en la tarde (Figura 4). La diferencia de PAPP-A es numéricamente mayor por la mañana que por la tarde sin asociación significativa ( $1.02 \pm 0.59$  vs.  $0.98 \pm 0.50$  MoM,  $p = 0.565$ ).

**Figura 4. Subanálisis sin valores extremos de PAPP-A con horario de la muestra**



Se muestran los niveles de PAPP-A (MoM) por cada paciente en los distintos horarios. Se excluyeron 4 pacientes con valor >4.0 MoM. Confirmamos que el cambio del nivel de PAPP-A por horario no es significativo aún sin los valores extremos. Pearson R = -0.082 (p = 0.233).

Una vez descartados los valores muy altos de PAPP-A que aparentemente sobresalían del perfil de la muestra, comprobamos que el nivel vespertino es más bajo, pero no encontramos asociación con el corte <0.4 MoM, ni correlación significativa con el horario.

## 10. DISCUSIÓN

En la Clínica Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas, durante un tiempo el grupo de trabajo clínico se percató de una aparente tendencia a valores diferentes en el turno vespertino en los reportes de marcadores bioquímicos relacionados con variaciones diurnas, en este trabajo nos interesó comprobar dicha variación en el marcador PAPP-A del tamiz prenatal, y establecer medidas correctivas de ser necesario.

En los últimos diez años se ha demostrado que la evaluación prenatal ha evolucionado en la práctica médica, donde cada marcador bioquímico materno y cada elemento ecográfico fetal constituyen marcadores que solos o en combinación ofrecen una evaluación importante en la gestación<sup>9</sup>.

La estimación del riesgo de aneuploidías mediante los marcadores combinados de  $\beta$ -hCG y PAPP-A aporta una alta tasa de detección de trisomía 21, correspondiente al 73-75% a las 8 semanas de gestación y 65-66% a las 13 semanas. Se han diseñado algoritmos de riesgo que toman en cuenta la variación temporal de MoM de los marcadores prenatales para mejorar la precisión del riesgo específico de cada paciente<sup>8</sup>. En nuestras pacientes encontramos que la evaluación del riesgo de trisomía 18 y de trisomía 21 previo al tamiz prenatal es diferente entre los grupos por horario, aparentemente un mayor riesgo en el grupo matutino, esto puede deberse a los elementos relacionados con el cálculo de riesgo que usa los niveles de  $\beta$ -hCG, PAPP-A y la edad materna, para este último elemento los años de edad materna en nuestra población mostraron la tendencia a ser mayores en el grupo vespertino, por otro lado, no contamos en nuestro estudio con los datos de diversos aspectos que pueden influir en el cálculo del riesgo, como el peso materno usado para ajustar los niveles de los marcadores bioquímicos, o la presencia de tabaquismo que puede reducir 5-6% la detección de trisomía 21<sup>6</sup>, lo que tiene relevancia si consideramos que las pacientes mayores pueden tener hábitos y características socio-demográficas posiblemente diferentes a las pacientes más jóvenes. De cualquier modo, no diseñamos el presente trabajo para explicar la diferencia de riesgo de aneuploidía, de hecho, constituye un hallazgo que refuerza el planteamiento sobre la variabilidad diurna de marcadores bioquímicos, en nuestro caso, la

PAPP-A. Una vez realizado el tamiz prenatal, la evaluación de riesgo muestra valores mucho más bajos para ambos grupos por horario y la diferencia ya no es relevante estadísticamente.

Los niveles bajos de PAPP-A pueden causar una percepción equivocada de alto riesgo de aneuploidía en el tamiz prenatal, por la influencia de este parámetro en la evaluación del primer trimestre. Se ha reportado que las variaciones diurnas en los niveles de PAPP-A presentes en el primer trimestre afectan la determinación sérica en el tamiz prenatal para aneuploidías<sup>18</sup>, los autores sugieren que las tomas séricas realizadas en turno vespertino reportan con mayor frecuencia niveles menores a 0.4 MoM. Las diferencias del estudio turco de Karsli MF (2016) y el presente trabajo son el tamaño de la muestra y la definición de grupos por horario, en Turquía fueron 2725 pacientes evaluadas en horarios con una separación de tres horas, 9:00 a 11:00 horas por la mañana y 14:00 a 16:00 horas por la tarde, exclusivamente en esos periodos, lo que permite una clara diferenciación entre AM y PM. En nuestras 220 pacientes consideramos a todos los horarios desde las 8:00 horas por la mañana y desde las 12:00 horas por la tarde, hasta las 21:00, sin espacio entre los turnos por horario, por lo que la diferenciación entre AM y PM lo determina el mediodía sin una clara separación entre los dos grupos, que puede permitir un cambio gradual en los niveles de PAPP-A, en lugar de un cambio escalonado que permitió la metodología de Karsli MF<sup>18</sup> por el hueco de muestras entre AM y PM. El ejercicio académico de simulación de los grupos con espacio entre horarios no formó parte de los objetivos ni del diseño del estudio en nuestro hospital, además la realidad de nuestro entorno recaba muestras de tamiz prenatal durante todo el día, es apropiado dejar todos los datos disponibles para obtener una perspectiva apegada a la actividad real.

A pesar de que nuestro trabajo no encontró relación significativa del nivel de PAPP-A con el horario de la toma de muestra sérica en nuestra población, sí distinguimos una declinación (no significativa) del nivel de PAPP-A por la tarde, además, la tendencia a edad materna mayor y un menor riesgo de aneuploidía previo al tamiz también fueron características del horario vespertino. Con los elementos previos en mente, tomamos en consideración la experiencia sobre marcadores y riesgo de otros grupos de expertos<sup>8,18</sup> para sugerir que la

hora de la toma de muestra para tamiz prenatal sea preferentemente en el horario matutino, en la medida de lo posible, o en su defecto programar una hora límite para el turno vespertino con el fin de reducir la probabilidad de obtener una determinación de PAPP-A con nivel bajo por el horario, que llevarían a intervenciones guiadas por un posible falso positivo o por una evaluación de riesgo menos precisa.

Esta propuesta de medida correctiva tiene un gran potencial para aumentar la precisión y confiabilidad del tamiz prenatal que usa al marcador PAPP-A para estimación de riesgo de aneuploidías fetales. Indirectamente puede orientar sobre la logística que facilite la distribución de recursos asignados a dichas pruebas en un horario diurno más temprano, de modo que los ajustes en conjunto garanticen a las pacientes una mejor evaluación prenatal, con baja probabilidad de pruebas falsas positivas, y un beneficio para el sistema de la clínica.

## 11. CONCLUSIÓN

Los niveles de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) muestran una declinación numérica en las muestras séricas del turno vespertino, sin asociación ni correlación significativa con el horario, ni diferencia estadística respecto las muestras matutinas.

Encontramos que el riesgo de trisomía 18 y de trisomía 21 es mayor en las pacientes con evaluación prenatal en la mañana, con la tendencia a una edad materna menor en el mismo grupo, sin embargo, no es claro de qué manera influye el horario con la evaluación del riesgo de aneuploidías.

Múltiples factores maternos pueden influir en la estimación del riesgo de aneuploidías, y la evaluación en nuestras pacientes aporta elementos que destacan variables aparentemente relacionadas con el horario vespertino, con la posibilidad de alterar el tamiz prenatal del primer trimestre.

El conjunto de hallazgos en el presente estudio y la recomendación de otros autores expertos, nos orienta a tomar medidas logísticas respecto al horario de la toma de muestra sérica para tamiz prenatal, preferentemente matutino o con límite vespertino, con el fin de prevenir la presencia de factores que afecten los niveles bioquímicos de PAPP-A o aspectos que alteren la evaluación integral del riesgo de aneuploidías fetales en el primer trimestre del embarazo.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7–15.
2. Westergard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A in normal pregnancy: relationship to fetal and maternal characteristics. *Arch Gynecol* 1983; 90:235-7.
3. Chełchowska M, Gajewska J, Mazur J, Ambroszkiewicz J, Maciejewski TM, Leibschang J. Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking. *Arch Med Sci.* 2016 Dec 1;12(6):1256-1262.
4. Liao AW, Heath V, Kametas N, et al. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod* 2001;16:1501–4.
5. Spencer K. The influence of smoking on maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1999;19:1065–6.
6. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2000;20:491–4.
7. Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003;23:851–5.
8. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient specific risks and the detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2003;40:219–31.
9. Rao R1, Platt LD2. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):67-78.
10. Rotmensch S, Celentano C, Elliger N, et al. Diurnal variation of human chorionic gonadotropin b-core fragment concentrations in urine during second trimester of pregnancy. *Clin Chem* 2001;47: 1715–17.
11. Houghton, DJ, Newnham JP, Litau MJ, Chard T. Short term variation in the level of alpha-fetoprotein in maternal serum. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:235–7.
12. Goebel R, Kuss E. Circadian rhythm of serum unconjugated estriol in late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:969–72.
13. Selinger M, Levitz M. Diurnal variation of total plasma estriol levels in late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;26:995–7.
14. Katagiri H, Distler W, Freeman RF, Goebelsmann U. Estriol in pregnancy. Normal concentrations, diurnal and/or episodic variations, and day to day changes of

- unconjugated estriol and total estriol in late pregnancy plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1975;124: 272–80.
15. Mayén D.G., González PG., Aguinaga M. Tamiz genético prenatal: marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestre. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Abril 2010.
  16. Jacob A. Canick and Leonard H. Kellner. First Trimester Screening for Aneuploidy: Serum Biochemical Markers. *Seminars in Perinatology*, Vol 23, No 5 (October), 1999: pp 359-368.
  17. Brocheta C., Bakkoucha A., Guillerma E., Bernard M. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2010) 25, 212—218.
  18. Karsli MF, Cakmak B, Seckin KD, et al. Does diurnal variation affect the first trimester fetal aneuploidy screening test biochemical parameters of fetuses with normal nuchal translucency? *Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1808-11.
  19. Rotmensch S., Celentano C., Elliger N. et al. Diurnal Variation of Human Chorionic Gonadotropin b-Core Fragment Concentrations in Urine during Second Trimester of Pregnancy. *Clinical Chemistry* 47, No. 9, 2001.
  20. Ley General de Salud. Poder Ejecutivo Federal, editor. Mexico, DF: Diario Oficial de la Federación; 2007 18 de Diciembre.
  21. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. World Medical Association, editor. France: WMA; 2015 Revisión 5-May.

## **ANEXOS**

## HOJA ELECTRÓNICA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de cálculo en el programa Excel compatible con versiones 2007-2018, y configuración de variables con formato apropiado para análisis.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
Registro	Fecha de estudio	Edad (años)	Edad gestación (semanas)	Longitud craneo ca (mm)	Edad gestación por fometo	Translucencia nucal (mm)	Hueso nasal (presente, ausente)	Ductos venosos (normal, 2)	Malformación es (1S, 2)	Descripción de malformac	PAPP-A (MoM)	PAPP-A/MoM 0.4	β-HCG (MoM)	β-HCG/MoM 2.5	Hora de toma sérico (NH)	Hora de toma sérico (h)	Hora Mar Vesp	Hora Mar Vesp Old	Riesgo Trisomia 21	Riesgo Trisomia 18	Riesgo Trisomia 13	Riesgo Trisomia 16	
9	D11289-17-02-09.02.2017	24	32.2	70.4	13.3	1.68	1	1	2		0.66 Nm	1.52 Nm	0.375	9:00 Mar	10:00 Mar	Mar	396	3556	2423	20000			
10	D53929-17-02.10.02.2017	28	12.6	71	13.2	1.6	1	1	2		1.18 Nm	0.51 Nm	0.416666667	10:00 Mar	10:00 Mar	Mar	760	20000	2088	20000			
11	CENDI	28	13.4	68.8	13	2.5	1	1	2		1.44 Nm	0.47 Nm	0.625	15:00 Vesp	17:00 Vesp	Vesp	612	20000	2173	20000			
14	D11289-17-02.13.02.2017	29	12.4	63.3	13.1	1.3	1	1	2		0.89 Nm	0.42 Nm	0.708333333	17:00 Vesp	17:00 Vesp	Vesp	651	20000	1665	20000			
15	D53929-17-02.15.02.2017	30	13.1	57.7	12.2	1.2	1	1	2		1.38 Nm	1.58 Nm	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	651	19631	1932	20000			
17	D11289-17-02.15.02.2017	27	13.1	73.3	13.6	1.14	1	1	2		3.61 Nm	0.32 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	676	20000	2233	20000			
18	D53929-17-02.14.02.2017	33	12.3	55.5	12.1	1.2	1	1	2		0.78 Nm	0.46 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	367	80	1243	20000			
19	D53929-17-02.15.02.2017	27	12.2	52.3	11.6	1.3	1	1	2		0.56 Nm	1.04 Nm	0.597222222	14:20 Vesp	14:20 Vesp	Vesp	805	5870	2206	20000			
20	D53929-17-02.17.02.2017	25	13.1	75.1	13.4	1.6	1	1	2		0.66 Nm	1.38 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	357	4901	2391	20000			
21	D53929-17-02.17.02.2017	30	12.5	68.9	13.1	2.2	1	1	2		0.4 Nm	0.32 Nm	0.708333333	17:00 Vesp	17:00 Vesp	Vesp	676	346	1937	1607			
23	D53929-07-01.20.02.2017	35	12.5	62.9	12.5	1.2	1	1	2		1.14 Nm	1.14 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	221	7425	755	20000			
24	D11289-17-02.20.02.2017	28	12.4	61.4	12.4	1.66	1	1	2		0.51 Nm	0.68 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	753	10229	2120	20000			
25	D53929-17-02.24.02.2017	33	13.3	73.1	13.3	2.2	1	1	2		1.22 Nm	1.45 Nm	0.4375	10:30 Mar	10:30 Mar	Mar	330	130	1165	20000			
27	D53929-17-02.23.02.2017	31	12.6	65.7	12.6	2.1	1	1	2		1.42 Nm	0.96 Nm	0.8125	19:30 Vesp	19:30 Vesp	Vesp	552	12343	1681	20000			
28	D11289-17-02.27.02.2017	32	12.2	51.5	11.6	1.29	1	1	2		0.47 Nm	0.39 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	477	20000	546	9523			
29	D53929-17-02.27.02.2017	28	12.3	64.9	12.6	1.1	1	1	2		0.39 Bap	1.01 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	605	4323	2264	20000			
30	D53929-17-03.01.03.2017	39	12.5	66	12.6	1.7	1	1	2		2.08 Nm	0.93 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	68	13650	196	20000			
31	CENDI	41	12.4	62.1	12.4	1.2	1	1	2		0.94 Nm	0.54 Nm	0.666666667	16:00 Vesp	16:00 Vesp	Vesp	45	11654	123	11153			
32	D53929-17-03.01.03.2017	30	15.1	74.3	13.4	2	1	1	2		0.76 Nm	0.95 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	645	1363	1878	20000			
33	D53929-17-02.28.02.2017	29	12.3	58.4	12.2	1.3	1	1	2		0.89 Nm	0.41 Nm	0.416666667	10:00 Mar	10:00 Mar	Mar	630	20000	2008	20000			
35	D53929-17-03.03.03.2017	32	13.1	73.4	13.3	1.58	1	1	2		1.83 Nm	0.68 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	437	20000	402	20000			
36	D11289-17-01.04.01.2017	41	12.5	68.3	13.1	1.77	1	1	2		0.89 Nm	0.52 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	41	3663	100	4570			
37	D53929-17-03.02.03.2017	36	12	62.4	12.4	2	1	1	2		0.79 Nm	0.58 Nm	0.583333333	14:00 Vesp	14:00 Vesp	Vesp	155	4023	539	8638			
39	D53929-17-03.08.03.2017	32	11.3	45.9	11.3	1.3	1	1	2		0.56 Nm	0.52 Nm	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	381	19486	1332	11626			
40	D53929-17-03.08.03.2017	26	12.3	61.9	12.3	1.6	1	1	2		0.66 Nm	2.68 Alta	0.583333333	14:00 Vesp	14:00 Vesp	Vesp	693	665	2332	20000			
41	D53929-17-03.09.03.2017	30	12	59.4	12.3	1.3	1	1	2		0.67 Nm	5.22 Alta	0.416666667	10:00 Mar	10:00 Mar	Mar	534	160	1601	1600001			
42	D53929-17-03.08.03.2017	27	12.4	62.2	12.4	1.5	1	1	2		0.96 Nm	2.62 Alta	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	602	2115	2203	20000			
43	D53929-17-03.09.03.2017	34	11.5	59.5	12.3	1.6	1	1	2		0.42 Nm	0.42 Nm	0.416666667	10:00 Mar	10:00 Mar	Mar	308	14542	1072	5005			
44	D53929-17-03.09.03.2017	34	11.5	55.2	11.6	1.9	1	1	2		0.42 Nm	0.42 Nm	0.416666667	10:00 Mar	10:00 Mar	Mar	308	14542	1072	5005			
45	D53929-17-03.09.03.2017	35	12.5	62.1	12.4	1.5	1	1	2		0.83 Nm	0.59 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	244	20000	860	20000			
46	D11289-17-01.06.03.2017	31	13.5	68.6	13.1	1.65	1	1	2		38.1 Nm	10 Alta	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	552	20000	1681	20000			
47	D11289-17-03.06.03.2017	31	13.5	63.6	12.6	1.26	1	1	2		38.1 Nm	10 Alta	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	552	20000	1681	20000			
48	D53929-17-03.14.03.2017	32	12.5	67.2	12.6	1.4	1	1	2		1.5 Nm	1.48 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	433	14803	1544	20000			
49	D11289-17-01.15.03.2017	34	11.6	54.2	12	1.25	1	1	2		2.16 Nm	0.46 Nm	0.4375	10:30 Mar	10:30 Mar	Mar	303	3021	3055	20000			
50	D53929-17-03.15.03.2017	38	12.3	5.72	12.2	1.6	1	1	2		1.15 Nm	1.02 Nm	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	96	2632	210	20000			
54	D53929-17-03.16.03.2017	20	12	6.37	12.6	1.6	1	1	2		1.25 Nm	1.04 Nm	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	1083	20000	2496	20000			
52	D53929-17-03.16.03.2017	31	12.6	7.32	13.3	2.22	1	1	2		2.79 Nm	0.42 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	597	20000	1757	20000			
53	D53929-17-03.22.03.2017	24	12.1	5.04	11.5	1.4	1	1	2		1.89 Nm	43.3 Alta	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	433	7331	1731	20000			
54	D53929-17-03.21.03.2017	32	12.3	57	12.2	1.9	1	1	2		0.85 Nm	0.34 Nm	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	493	20000	585	1752			
55	D53929-17-03.21.03.2017	32	12.6	67.8	12.6	1.9	1	1	2		0.84 Nm	1.69 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	474	1009	1435	20000			
56	D53929-17-03.21.03.2017	33	12.2	6.95	13.1	1.4	1	1	2		0.28 Bap	1.15 Nm	0.625	15:00 Vesp	15:00 Vesp	Vesp	351	773	1167	14804			
58	D11289-17-03.21.03.2017	30	13	6.34	12.5	1.28	1	1	2		0.88 Nm	1.8 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	629	1400	1845	20000			
62	D53929-17-03.23.03.2017	29	13.1	66	13.1	1.65	1	1	2		0.52 Nm	0.91 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	726	11165	2108	20000			
63	D11289-17-03.22.03.2017	33	12.4	5.88	12.3	1.41	1	1	2		0.55 Nm	0.88 Nm	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	357	20000	1220	20000			
65	D11289-17-03.27.03.2017	35	12.3	6.79	13.1	1.5	1	1	2		2.13 Nm	19.4 Alta	0.5	12:00 Vesp	12:00 Vesp	Vesp	207	10277	707	20000			
66	D53929-17-03.27.03.2017	33	13	6.69	13	1.9	1	1	2		2.09 Nm	1.95 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	332	7653	1162	20000			
67	D11289-17-03.27.03.2017	26	13.1	6.51	12.6	1.51	1	1	2		0.66 Nm	0.76 Nm	0.416666667	10:00 Mar	10:00 Mar	Mar	308	20000	2316	20000			
68	D11289-17-03.31.03.2017	36	12.2	60.7	12.4	1.95	1	1	2		0.7 Nm	0.63 Nm	0.4375	10:30 Mar	10:30 Mar	Mar	144	3307	500	20000			
69	D53929-17-03.30.03.2017	29	13.5	5.99	12.4	1.1	1	1	2		1.29 Nm	1.81 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	144	11764	1754	20000			
70	D53929-17-03.30.03.2017	33	12.6	7.45	13.4	1.9	1	1	2		2.41 Nm	1.97 Nm	0.458333333	11:00 Mar	11:00 Mar	Mar	355	5730	1177	20000			