



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

---

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"**

**PROTEÍNA PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A) COMO  
PREDICTOR DE RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA MATERNO  
FETAL**

**PRESENTA**

**Dra. Nélida Paloma López Luévano**

**ASESOR**

**Dr. Milton Patricio Lugo Cruz**



**Ciudad de México, agosto 2023**



**ISSSTE**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**PROTEÍNA PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A) COMO  
PREDICTOR DE RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES**

---

Dra. Denisse Añorve Bailón  
Subdirectora de Enseñanza e investigación

---

Dr. José Luis Aceves Chimal  
Encargado de la coordinación de Enseñanza

---

Dr. Fernando Escobedo Aguirre  
Jefe de Servicio Medicina Materno Fetal y Profesor titular del curso

---

Dr. Milton Patricio Lugo Cruz  
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal y Asesor de Tesis

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco principalmente a Dios por mi vida, por iluminar mi corazón, pensamiento y cada paso que doy en este camino.

A mis padres y hermanos por todo su apoyo incondicional, su cariño infinito, por compartir conmigo los logros obtenidos.

A mi maestro y amigo el Dr. Ricardo Javier Vargas Macías, quien confió en mi, me inspiró y me apoyó a realizar mis sueños.

A mi asesor el Dr Milton Patricio Lugo Cruz por su apoyo, paciencia y ayuda.

Al Dr Fernando Escobedo Aguirre, Jefe del servicio de Medicina Materno Fetal y todos los médicos adscritos que formaron parte de mi enseñanza en este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por sus enseñanzas, consejos, cariño y apoyo.

A mis compañeros de residencia quienes son ahora parte de mi familia, gracias por su amistad.

A cada una de las personas que contribuyeron en mi formación como sub-especialista.

## CONTENIDO

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 1. RESUMEN .....                    | 5  |
| 2. ABREVIATURAS .....               | 6  |
| 3. INTRODUCCIÓN .....               | 7  |
| 4. ANTECEDENTES .....               | 8  |
| 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....  | 13 |
| 6. JUSTIFICACIÓN.....               | 14 |
| 7. HIPOTESIS .....                  | 15 |
| 8. OBJETIVO GENERAL.....            | 16 |
| 9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....       | 16 |
| 10. METODOLOGÍA .....               | 17 |
| 11. RESULTADOS.....                 | 22 |
| 12. DISCUSION .....                 | 25 |
| 13. CONCLUSION .....                | 27 |
| 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 28 |

## 1. RESUMEN

**Título:** Proteína plasmática asociada al embarazo como predictor de eventos adversos perinatales.

**Antecedentes:** Las complicaciones en el embarazo representan hasta un 20% de los problemas de salud y generar impacto socioeconómico importante, por lo que la disminución de resultados adversos perinatales es de gran interés en el área médica. El uso de marcadores bioquímicos, como es el caso del valor de la PAPP-A en el primer trimestre se utiliza de forma rutinaria en el cribado de cromosopatías, pero además se ha relacionado con otros resultados adversos perinatales asociados a insuficiencia placentaria, sin embargo, su valor predictivo como marcador único de resultados adversos perinatales es limitada, por lo que aún no se estandariza su utilidad de forma rutinaria.

**Objetivo:** Determinar el valor predictivo de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en resultados adversos perinatales en pacientes atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

**Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal y retrolectivo. Se incluyeron 70 expedientes clínicos de pacientes a las que se les realizó determinación de niveles de PAPP-A durante el primer trimestre de gestación en el ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de noviembre durante el período enero-julio 2022.

**Resultados.** La edad media de las pacientes fue de  $34.6 \pm 4.2$  años. El nivel medio de PAPP-A fue de  $1.01 \pm 0.66$  mUI/ml. Al clasificar los niveles de PAPP-A, el 64.3% (n=45) presentaron niveles normales mientras que el 35.7% (n=25) con niveles anormales. Por otro lado, la presencia de eventos adversos perinatales se presentó en el 50% de los casos (n=35). La restricción del crecimiento intrauterino se presentó con mayor frecuencia entre las pacientes, con un 22.9% (n=16). Se identificó una sensibilidad del 46%, especificidad del 74%, valor predictivo positivo de 64% y valor predictivo negativo de 57% de PAPP-A para detectar la presencia de eventos adversos perinatales.

**Conclusión.** La determinación de niveles de PAPP-A se considera un marcador importante a emplear para la identificación de eventos adversos perinatales.

**Palabras clave:** evento adverso perinatal, proteína plasmática, detección prenatal

## **2. ABREVIATURAS**

DM: diabetes mellitus

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina

PAPP-A: proteína plasmática A

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino

### 3. INTRODUCCIÓN

Las complicaciones durante el embarazo y el parto representan hasta un 20% de los problemas de salud a nivel global tanto en mujeres como en recién nacido. (1)

La morbilidad como consecuencia de resultados adversos perinatales son una carga importante para los sistemas de salud, por lo que la vigilancia a largo plazo de la prevalencia de estos resultados es de interés en el área de medicina materno fetal. (2)

En años recientes, el uso de marcadores bioquímicos en el diagnóstico prenatal en el primer trimestre han permitido la identificación de diversas anomalías cromosómicas, así como la asociación de otras complicaciones, de acuerdo al aumento o disminución de estos marcadores en la sangre materna, tal es el caso de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). (3)

La PAPP-A es una glicoproteína producida por la placenta, fundamental en el proceso de placentación al igual que el crecimiento fetal, por esta razón se relacionan con complicaciones obstétricas como abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia, parto pretérmino, oligohidramnios y alteraciones metabólicas, por lo que detectar valores anormales deben alertar la posibilidad de sufrir algún resultado adverso, sin embargo, su capacidad predictiva es limitada. (4)

El cribado de PAPP-A ha demostrado su utilidad desde hace más de una década como marcador bioquímico para el cálculo de riesgo para cromosomopatías fetales en el primer trimestre como parte del tamizaje combinado realizado entre las 11-13.6 semanas bajo las guías de la Fetal Medicine Fundation, pero aún no se establece su valor como predictor de otros resultados adversos en el embarazo. Por lo que se propone la presente investigación para determinar la utilidad de la PAPP-A como herramienta de predicción de eventos adversos perinatales.



#### **4. ANTECEDENTES**

Las complicaciones durante el embarazo y el parto representan hasta un 20% de los problemas de salud en las mujeres en edad reproductiva, entre los 15 a 44 años de edad, a nivel global, además de generar impacto sobre la salud de los recién nacidos. (1) En América Latina y el Caribe, la morbilidad como consecuencia de eventos adversos durante el embarazo y el parto es una carga importante para los sistemas de salud, por lo que la vigilancia a largo plazo de la prevalencia de estos resultados es de interés (2).

En años recientes, los marcadores bioquímicos en el diagnóstico prenatal en el primer trimestre, han permitido la identificación de anomalías cromosómicas, así como la presencia de complicaciones en el embarazo, de acuerdo al aumento o disminución de estos marcadores en la sangre materna, tal es el caso de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). (3)

La PAPP-A es una glicoproteína secretada por el trofoblasto sincitial y la decidua, y aparece en la circulación poco después de la implantación. (5) Es necesaria para el proceso de implantación y para mantener una placenta sana, se mide en el análisis combinado de sangre para el cribado del embarazo, que se ofrece en torno a las 11-13.6 semanas de gestación. (6)

Dicha proteína es sintetizada en la placenta, pero puede presentarse, aunque en concentraciones más bajas que en la gestación, en otros tejidos y órganos reproductores como endometrio y no reproductores como riñón y colon; y ser secretada por osteoblastos, células de la capa granulosa del ovario y por células musculares lisas vasculares. (7)

La PAPP-A tiene actividad metaloproteasa que escinde la proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina y libera factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). El IGF libre, ~1% en circulación, desempeña un papel en la multiplicación celular, la diferenciación e invasión de las células trofoblásticas y es importante para el desarrollo de la placenta, también regula la captación de glucosa y aminoácidos y, por tanto, el crecimiento fetal.(8)

La PAPP-A favorece la invasión de la decidua por trofoblastos de la decidua y modula el efecto de la regulación del IGF-I sobre la esteroidogénesis y el transporte de glucosa y aminoácidos en las vellosidades placentarias.

Por lo tanto, niveles bajos de PAPP-A conducen a niveles bajos de IGF libre e invasión defectuosa del trofoblasto, y se asocian con mayor riesgo de trastornos hipertensivos, restricción del crecimiento fetal, anomalías metabólicas y parto prematuro. (4)

De acuerdo a los estudios realizados, se considera que la PAPP-A es el marcador bioquímico que ha presentado mejor sensibilidad en el primer trimestre. La unidad de medida que se utiliza para medir esta proteína es el múltiplo de la mediana (MoM), considerándose valores normales aquellos que son iguales o superiores al percentil 5 (0.4 MoMs). (9)

### **Estudios previos**

En un estudio realizado en la India por Gupta y colaboradores, examinaron la asociación de un nivel bajo de PAPP-A con un resultado adverso del embarazo. (10)

Durante el periodo de estudio, 130 (7,92%) mujeres presentaban una PAPP-A baja y fueron consideradas casos y 200 mujeres con PAPP-A normal fueron controles. Se observó RCIU en 28 (21.5%) casos frente a 10 (5%) controles. Se observó preeclampsia en 24 (18,4%) casos y en 18 (9%) controles, veinte (15,3%) casos tuvieron un parto prematuro frente a 12 (6%) controles. Cincuenta y seis (43%) casos tuvieron partos con bajo peso al nacer, frente a 22 (11%) controles. De esta manera la incidencia de retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro y bajo peso al nacer fue significativamente mayor en los casos que en el grupo de control.(10)

Shah y colaboradores (11) evaluaron el papel de la PAPP-A en eventos materno-fetales adversos específicos. Se realizó un seguimiento de un total de 1.800 embarazos consecutivos en el primer trimestre con niveles de PAPP-A. El grupo de estudio estaba formado por 108 pacientes, que se comparó con un grupo de control emparejado de 288 sujetos. La incidencia de anomalías fetales mayores fue mayor

en el grupo de estudio (OR:1.87). La incidencia de anomalías menores, diabetes gestacional y trastornos hipertensivos fue mayor en el grupo de estudio, pero no fue estadísticamente significativa. La tasa total de nacimientos pretérmino (OR 2.1), fetos pequeños para la edad gestacional (OR 2.3) y recién nacidos con bajo peso al nacer (OR 2.12) fue significativamente mayor en el grupo de estudio. (11)

En un estudio realizado por Wells y colaboradores (5), el objetivo de estudio fue examinar si la PAPP-A podría también ser un factor predictivo de la diabetes gestacional (DMG), la diabetes de tipo 2 (DMT2) o los nacimientos grandes para la edad gestacional (PEG). Dentro de los resultados observados, la PAPP-A MoM fue significativamente inferior en las mujeres con DMT 2 y en las que desarrollaron DMG que en las mujeres no diabéticas. La PAPP-A MoM fue un 41.3% inferior en las mujeres con DMT 2, un 22.6% inferior en las mujeres con DM gestacional temprana y un 8.6% inferior en las mujeres con DM gestacional tardía. Las mujeres en el cuartil más bajo de PAPP-A MoM tenían 2.7 veces más probabilidades de tener DM gestacional temprana (OR 2.7; IC 95%, 1.2-6.1) en comparación con el cuartil más alto. El peso al nacer presentaba una asociación lineal positiva con la PAPP-A MoM. Las mujeres en el cuartil más alto de PAPP-A MoM tenían el doble de probabilidades de tener un recién nacido grande para la edad gestacional (OR 2.2; IC del 95%, 1,39-3,46;  $p = 0,0007$ ). (5)

Pummara y colaboradores (8) llevaron a cabo un estudio para determinar la fuerza de la relación entre las concentraciones de PAPP-A, utilizando un intervalo de referencia específico de Tailandia, y las tasas de parto prematuro idiopático. Las mujeres reclutadas fueron asignadas a dos grupos; un grupo con niveles normales de PAPP-A ( $\geq 10$  percentil) y un grupo con niveles bajos de PAPP-A ( $< 10$  percentil). 302 pacientes tenían niveles bajos de PAPP-A y 2858 tenían niveles normales de PAPP-A. Las tasas de partos prematuros espontáneos a las  $\leq 36$  semanas,  $\leq 34$  semanas y  $\leq 32$  semanas de gestación fueron significativamente mayores en las mujeres con niveles bajos de PAPP-A (7,6% vs 17,9%, 3,1% vs 11,9% y 2,2% vs 11,9%, respectivamente), con un riesgo relativo de 2.3, 3,79 y 5.4 de parto prematuro, respectivamente. (8)

En España, Rodríguez (12) y colaboradores realizaron un estudio para determinar los Niveles séricos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en el primer trimestre del embarazo como predictores de resultados obstétricos desfavorables, mediante un análisis retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes con embarazo único en quienes se realizó el cribado del primer trimestre. Encontrando que en los grupos con niveles bajos de MoM PAPP-A y MoM  $\beta$ -hCG se observó un mayor riesgo de desarrollar crecimiento intrauterino restringido que en el grupo control (OR 2.7 y 3.1, respectivamente). En el grupo MoM PAPP-A  $\leq$  p5 también se obtuvo un riesgo 3.8 veces superior de estados hipertensivos del embarazo (IC: 1.94-7.83) y 7.9 veces mayor de muerte fetal ante parto (IC:1,09-217,4). Estas dos variables no resultaron estadísticamente significativas en el grupo MoM  $\beta$ -hCG  $\leq$  p5. Por lo tanto, los niveles bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en el suero de las gestantes se asoció con un riesgo elevado de desarrollar complicaciones obstétricas. (12)

Ruipérez y colaboradores (13) evaluaron la tasa de aparición de acontecimientos perinatales adversos en pacientes con niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo mediante un estudio analítico donde incluyeron a 450 mujeres embarazadas con PAPP-A  $<0.4$  MoM. Se detectaron complicaciones obstétricas en el 71.6% de las embarazadas con PAPP-A  $<0.4$  MoM. La principal complicación fue la diabetes gestacional (37.7%), seguida de trastornos hipertensivos (20%) y retraso del crecimiento fetal (11.6%). La edad gestacional media al final del embarazo fue de 37 semanas, en cuanto a la vía de parto, el 70% de las pacientes tuvieron un parto vaginal, mientras que el 30% de las pacientes tuvieron un parto por cesárea. Los 3 principales motivos de parto por cesárea fueron cesárea electiva (9%), sospecha de pérdida de bienestar fetal (8.7%) y síndrome HELLP (4.9%). (13)

Con el objetivo de establecer una asociación entre PAPP-A baja y eventos obstétricos adversos, López (14) y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte. Para ello se incluyeron las gestaciones únicas con PAPP-A inferior a percentil 5 en primer trimestre. Se incluyó un total de 285 pacientes en el grupo de casos y 570 pacientes en el grupo control. Se observó un aumento significativo en el grupo de casos de la incidencia de prematuridad, restricción del crecimiento, hipertensión gestacional y diabetes gestacional. Se ha correlacionado la PAPP-A baja con varios eventos obstétricos adversos, incluyendo prematuridad (OR 4.2), diabetes gestacional (OR 2.4), restricción del crecimiento (OR 2.36) e hipertensión gestacional (OR 2.2). No se observó relación con el resto de eventos obstétricos adversos. (14)

En México, Bustamante (15) realizó un estudio para identificar la asociación de niveles de PAPP-A con parto pretérmino y bajo peso al nacer. Se incluyeron 241 estudios, se observó que las mujeres cuya PAPP-A cae por abajo de una MoM del 0.50 tienen un mayor porcentaje de prematuridad (13.3%) en comparación con las que se encuentran por arriba de MoM 0.50 e incluso arriba del percentil 95% o el equivalente a MoM 2.00. por otro lado, las mujeres que se encontraron en los extremos de la PAPP-A ya sea menor a 0.53 o mayor a 2.00 tiene un mayor porcentaje de peso bajo la nacer. (15)

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a las guías actuales, la PAPP-A ha demostrado ser un marcador bioquímico de utilidad en obstetricia y en medicina materno fetal, permitiendo el cribado de aneuploidías fetales durante el primer trimestre de gestación, sin embargo, en estudios publicados en los últimos años también se ha identificado el papel que juega en la función placentaria, donde sus bajos niveles se han relacionado con resultados perinatales adversos.

En nuestro país, existen pocos estudios recientes que reporten la utilidad de la PAPP-A en la predicción de resultados adversos en la etapa perinatal, por lo que resulta de interés realizar estudios que proporcionen datos actualizados y relevantes sobre el valor predictivo de este marcador además de su utilidad en el cribado de cromosomopatías.

Por lo anteriormente mencionado se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el valor predictivo de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en resultados adversos perinatales en pacientes atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre?

## 6. JUSTIFICACIÓN

Los resultados adversos durante la etapa perinatal contribuyen a la morbilidad y/o mortalidad en el binomio materno-fetal, por lo que resulta de importancia predecir la aparición de estos, para ello se han identificado algunos marcadores bioquímicos obtenidos durante el primer trimestre del embarazo que se han relacionado con la aparición de estos.

El cribado de la PAPP-A ha demostrado su utilidad desde hace más de una década como marcador bioquímico para el cálculo de riesgo para cromosomopatías fetales en el primer trimestre como parte del tamizaje combinado realizado entre las 11-13.6 semanas bajo las guías de la Fetal Medicine Foundation, pero aún no se establece su valor como predictor de otros resultados adversos en el embarazo.

El Centro Médico Nacional 20 de noviembre es un referente en la medicina materno-fetal en el instituto, al contar con la toma rutinaria de PAPP-A para cribado combinado de cálculo de riesgo de aneuploidías, y no contar en esta institución con estudios previos sobre el uso de este recurso más allá de lo descrito, la realización del presente proyecto permitirá aportar información que contribuya a determinar la utilidad de la PAPP-A como herramienta de predicción en la detección precoz de eventos adversos perinatales en las derechohabientes a este instituto, y con esto identificar las pacientes y sus fetos con riesgo alto de resultados adversos perinatales, y con ello seguimiento estrecho para reducir morbimortalidad que contribuirá a disminuir el impacto socio-económico del instituto en complicaciones prevenibles.

El presente estudio se considera factible de realizar ya que la información será obtenida directamente de los expedientes clínicos y no se requiere del uso de recursos adicionales que perjudiquen la economía del hospital, se tiene la capacidad técnica para realizarse y no se expresa conflicto de intereses entre los investigadores.

## **7. HIPOTESIS**

Ho. El valor predictivo de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) de resultados adversos perinatales es menor o igual al 50%.

Ha. El valor predictivo de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) de resultados adversos perinatales es mayor o igual al 50%.



## **8. OBJETIVO GENERAL**

Determinar el valor predictivo de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en resultados adversos perinatales.

## **9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el valor predictivo positivo de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en resultados adversos perinatales.
2. Determinar el valor predictivo negativo de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en resultados adversos perinatales.

## **10. METODOLOGÍA**

### **10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, analítico, transversal y retrolectivo

### **10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Expedientes clínicos de gestantes que fueron atendidos en el servicio de Medicina Materno Fetal en el ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de noviembre durante el período diciembre 2018- enero 2023.

### **10.3 UNIVERSO DE TRABAJO**

Expedientes clínicos de pacientes a las que se les realizó determinación de niveles de PAPP-A durante el primer trimestre de gestación en el ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de noviembre durante el período diciembre 2018- enero 2023.

### **10.4 TIEMPO DE EJECUCIÓN**

6 meses

### **10.5 ESQUEMA DE SELECCIÓN**

#### **10.5.1 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL**

No aplica

#### **10.5.2 DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR**

Expedientes clínicos de pacientes a las que se realizó determinación de niveles de PAPP-A en el primer trimestre de gestación.

#### **10.5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

-Expedientes clínicos de pacientes en las que se realizó determinación de niveles de PAPP-A en el primer trimestre de gestación.

-Expedientes de pacientes que presentaron eventos adversos perinatales.

-Expedientes de pacientes no presentaron eventos adversos perinatales.

#### 10.5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes clínicos de pacientes con gestación gemelar.
- Expedientes clínicos de pacientes que no tuvieron adecuado control prenatal.

#### 10.5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes de pacientes que no concluyeron la gestación en esta institución.
- Expedientes clínicos incompletos.

#### 10.6 TIPO DE MUESTREO

##### 10.6.1 MUESTREO PROBABILÍSTICO

No aplica

##### 10.6.2 MUESTREO NO PROBABILÍSTICO

Se realizó muestreo no probabilístico de acuerdo a los criterios de selección.

#### 10.7 METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Considerando la proporción planteada en la hipótesis, utilizando una fórmula para proporción, para un poder de 0.80 y un error tipo I de 0.05 se requiere una población de estudio de 70 expedientes.

## 10.8 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

| Variable                                  | Definición conceptual   | Definición operacional                              | Escala de medición  | Unidad de medición    |
|---|---|---|---------------------|-----------------------|
| <b>Niveles de PAPP-A</b>                  | Proteína placentaria cuyos niveles se incrementan en la circulación de las mujeres gestantes  | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=normal<br>1=anormal |
| <b>Eventos adversos perinatales</b>       | Presencia o ausencia de sucesos adversos en la madre y/o el producto durante el periodo comprendido entre las 22 semanas de gestación y hasta las 4 semanas posteriores al parto. | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0= No<br>1= Si        |
| <b>Parto prematuro</b>                    | Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación   | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=no<br>1=si          |
| <b>Diabetes gestacional</b>               | Cualquier intolerancia a los carbohidratos diagnosticada durante el embarazo  | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=no<br>1=si          |
| <b>Estados hipertensivos del embarazo</b> | Elevación de cifras tensionales   | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=no<br>1=si          |

|   |  |   |                     |              |
|---|--|---|---------------------|--------------|
|   | >140/90 mmHg después de las 20 semanas asociado o no a proteinuria o daño a órgano blanco                                      |   |                     |              |
| <b>Aborto</b>                                   | toda pérdida gestacional inferior a 23 semanas de gestación  | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=no<br>1=si |
| <b>Restricción del crecimiento intrauterino</b> | Insuficiente expresión del potencial genético de crecimiento fetal   | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=no<br>1=si |
| <b>Feto grande para la edad gestacional</b>     | Percentil de crecimiento fetal mayor al 90   | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=no<br>1=si |
| <b>Muerte perinatal</b>                         | Aquella que se produce entre la semana número veintidós de gestación y los primeros siete días de vida después del nacimiento. | De acuerdo a lo especificado en expediente clínico. | Cualitativa nominal | 0=no<br>1=si |

## **10.9 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR**

La investigación se realizó en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre con la población derechohabiente. Se tomará la información de los expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de selección previamente descritos.

Se tomaron los datos de los expedientes de acuerdo a las variables propuestas, con el propósito de cumplir los objetivos del presente estudio. Dicha información fue vaciada en una hoja electrónica de Excel para integrar la base de datos, posteriormente se realizó su análisis estadístico. Los datos fueron resguardados únicamente por los investigadores, se emplearon solo para fines de esta investigación y posteriormente eliminados en un lapso de 3 meses tras dar por finalizado el proyecto.

### **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó en el programa estadístico SPSS v. 25. La presentación de los datos se realizó a través de tablas y gráficos de barras y pastel, a criterio del investigador.

Se aplicó test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de la población, en caso de distribución normal, se reportaron con medidas de tendencia central como media y desviación estándar. Se determinó valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

### **ASPECTOS ETICOS**

Se trabajó con información registrada en los expedientes clínicos del archivo del Centro Médico Nacional 20 de noviembre. La información se manejó de manera anónima y no se utilizaron los nombres de las personas para ningún análisis o presentación de la información obtenida.

La investigación se realizó de acuerdo a los estándares nacionales e internacionales de investigación según la Ley General de Salud, las pautas éticas para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud, y la declaración de Helsinki.

## 11. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 70 expedientes de pacientes a las que se les realizó determinación de niveles de PAPP-A en el primer trimestre de gestación. La edad media de las pacientes fue de  $34.6 \pm 4.2$  años. El nivel medio de PAPP-A fue de  $1.01 \pm 0.66$  mUI/ml.

Al clasificar los niveles de PAPP-A, el 64.3% (n=45) presentaron niveles normales mientras que el 35.7% (n=25) con niveles anormales. Por otro lado, la presencia de eventos adversos perinatales se presentó en el 50% de los casos (n=35), por lo tanto, el otro 50% (n=35) no los presentaron. Tabla 1

**Tabla 1. Niveles de PAPP-A y eventos adversos perinatales**

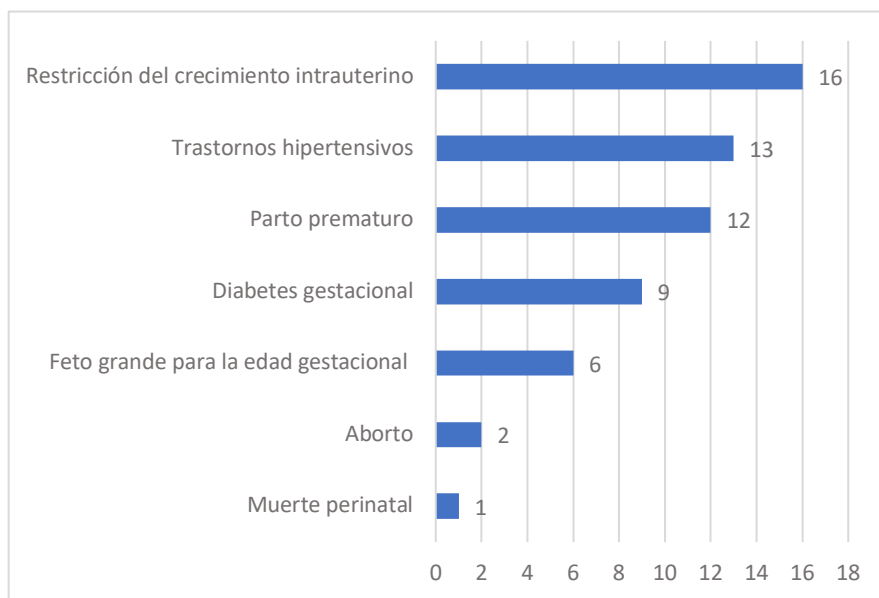
| <b>Variable</b>                     | <b>Frecuencia<br/>n=35</b> | <b>Porcentaje</b> |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| <b>Niveles de PAPP-A</b>            |                            |                   |
| • Normal                            | 45                         | 64.3%             |
| • Anormal                           | 25                         | 35.7%             |
| <b>Eventos adversos perinatales</b> |                            |                   |
| • Si                                | 35                         | 50%               |
| • No                                | 35                         | 50%               |

Respecto a la frecuencia de eventos adversos perinatales, la restricción del crecimiento intrauterino se presentó con mayor frecuencia entre las pacientes, con un 22.9% (n=16), seguido de preeclampsia con el 18.6% (n=13), el parto pretérmino se presentó en el 17.1% (n=12), diabetes gestacional en el 12.9% (n=9), feto grande para la edad gestacional con el 8.6% (n=6), aborto en 2.9% (n=2) y finalmente, la muerte perinatal en 1.4% (n=1). Tabla 2, Gráfica 2

**Tabla 2. Eventos adversos perinatales**

| <b>Eventos adversos perinatales</b>      | <b>Frecuencia<br/>n=35</b> | <b>Porcentaje</b> |
|--|----------------------------|-------------------|
| Parto prematuro                          | 12                         | 17.1%             |
| Diabetes gestacional                     | 9                          | 12.9%             |
| Aborto                                   | 2                          | 2.9%              |
| Restricción del crecimiento intrauterino | 16                         | 22.9%             |
| Muerte perinatal                         | 1                          | 1.4%              |
| Estados hipertensivos del embarazo       | 13                         | 18.6%             |
| Feto grande para la edad gestacional     | 6                          | 8.6%              |

**Gráfica 2. Eventos adversos perinatales**





Al identificar la presencia de eventos adversos perinatales de acuerdo a los niveles de PAPP-A, en las gestantes con niveles anormales de PAPP-A se observó un aumento en la incidencia de parto prematuro (32% vs 8.9%;  $p=0.014$ ), diabetes gestacional (24% vs 6.7%;  $p=0.038$ ) y estados hipertensivos del embarazo (32% vs 11.1%;  $p=0.031$ ). Tabla 3

**Tabla 3. Eventos adversos perinatales de acuerdo a los niveles de PAPP-A**

| Variable                                 | Niveles de PAPP-A |                 | Valor $p$    |
|--|-------------------|-----------------|--------------|
|  | Normal<br>n=45    | Anormal<br>n=25 |              |
| Eventos adversos perinatales             | 19 (42.2%)        | 16 (64%)        | 0.081        |
| Parto prematuro                          | 4 (8.9%)          | 8 (32%)         | <b>0.014</b> |
| Diabetes gestacional                     | 3 (6.7%)          | 6 (24%)         | <b>0.038</b> |
| Aborto                                   | 2 (4.4%)          | 0 (0%)          | 0.748        |
| Restricción del crecimiento intrauterino | 7 (15.6%)         | 9 (36%)         | 0.051        |
| Muerte perinatal                         | 0 (0%)            | 1 (4%)          | 0.764        |
| Estados hipertensivos del embarazo       | 5 (11.1%)         | 8 (32%)         | <b>0.031</b> |
| Feto grande para la edad gestacional     | 3 (3.7%)          | 3 (12%)         | 0.445        |

Se identificó una sensibilidad del 46%, especificidad del 74%, valor predictivo positivo de 64% y valor predictivo negativo de 57% de PAPP-A para detectar la presencia de eventos adversos perinatales.

| Variable | Sensibilidad<br>% | Especificidad<br>% | VPP<br>% | VPN<br>% |
|----------|-------------------|--------------------|----------|----------|
| PAPP-A   | 46                | 74                 | 64       | 57       |

## 12. DISCUSION

La PAPP-A se ha utilizado a lo largo de los años como un marcador para cribado de anomalías cromosómicas durante el primer trimestre del embarazo, así como de otras complicaciones durante la gestación, por tanto, se busca establecer su valor como predictor de resultados adversos perinatales. (3)

Dentro de los resultados obtenidos en el presente estudio, en aquellas pacientes con niveles anormales de PAPP-A se observó un aumento en la incidencia de parto prematuro con un 32% vs 8.9% ( $p=0.014$ ), esta tendencia coincide con lo reportado por Gupta y colaboradores (10) quienes reportaron 15.3% de partos prematuros en gestantes con niveles de PAPP-A bajos. Así mismo, Pummara reporta que las tasas de partos prematuros espontáneos fueron significativamente mayores en mujeres con niveles bajos de PAPP-A. (8)

Por otro lado, se encontró que la diabetes gestacional y los trastornos hipertensivos se presentaron en mayor frecuencia en aquellas pacientes con valores anormales de PAPP-A, (24% vs 6.7%;  $p=0.038$ ) y (32% vs 11.1%;  $p=0.031$ ), respectivamente. Mientras que Shah y colaboradores reportan la misma tendencia de incremento de diabetes gestacional y trastornos hipertensivos en el grupo de estudio, sin embargo, sus datos no fueron estadísticamente significativos. (11)

De acuerdo a Rodríguez y colaboradores, los niveles bajos de PAPP-A en suero de las gestantes se asoció con mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, en nuestros resultados se observó mayor incidencia de este en aquellas pacientes con niveles anormales (36% vs 15.6%) sin diferencias estadísticamente significativas. (12)

Respecto a la especificidad y sensibilidad de los niveles de PAPP-A para predecir eventos adversos perinatales se reporta una probabilidad del 46% para identificar correctamente la presencia de eventos adversos, y un 74% para identificar a quienes no presentaron eventos adversos perinatales, respectivamente. Por otro lado, el valor predictivo positivo fue del 64%, es decir la probabilidad que aquellos que fueron identificados con resultados adversos perinatales realmente los

presentaron y el valor predictivo negativo, aquellos que no presentaron eventos adversos perinatales realmente no los tuvieron, fue del 57%.

### **13. CONCLUSION**

El 35.7% de las pacientes presentaron niveles anormales de PAPP-A, mientras que el 50% presentaron eventos adversos perinatales.

En las pacientes con niveles anormales de PAPP-A se observó un aumento en la incidencia de parto prematuro, diabetes gestacional y preeclampsia.

El valor predictivo positivo de PAPP-A para diagnosticar eventos adversos perinatales fue del 64%. El valor predictivo negativo de PAPP-A para diagnosticar eventos adversos perinatales fue del 57%.

La determinación de niveles de PAPP-A se considera un marcador importante a emplear para la identificación de eventos adversos perinatales, por lo que se espera que este estudio sienta las bases para futuros trabajos, por tanto, se sugiere la realización de estudios con mayor tamaño de muestra, así como el cálculo del riesgo para presentar eventos adversos perinatales.

## 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Usandizaga J, De la Fuente P. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Vol. 1. Madrid: Marbán; 2015. 1–721 p.
2. Organización Mundial de la Salud. Declaración conjunta a favor de la reducción de la morbilidad y la mortalidad materna. Washington, D.C; 2023.
3. Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening—A historical overview. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):12–22.
4. Turner J, Kumar S. Low First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels Are Not Associated with an Increased Risk of Intrapartum Fetal Compromise or Adverse Neonatal Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2020 Apr 13;9(4):1–9.
5. Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan Y, Bartlett A, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2372–9.
6. Reyna E, Mayner G, Herrera P, Briceño C. Marcadores clínicos, biofísicos y bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. *Rev Perú Ginecol Obstet.* 2017;63(2):227–33.
7. Álvarez E, Vázquez M, Castro L, Alves M. Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. *Clín Invest Ginecol Obstet.* 2014 Jul;41(3):112–21.
8. Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwan J Obst Gynecol.* 2016 Feb;55(1):72–5.
9. Quattrocchi T, Baviera G, Pochiero T, Basile F, Rizzo L, Santamaria A, et al. Maternal Serum PAPP-A as an Early Marker of Obstetric Complications? *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(1):33–6.
10. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, et al. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. *J Obst Gynaecol Res.* 2015 Jul;41(7):1003–8.

11. Shah K, Anjum A, Nair P, Bhat P, Bhat R, Bhat S. Pregnancy associated plasma protein A: An indicator of adverse obstetric outcomes in a South India population. *Turk J Obst Gynecol*. 2020 Apr 6;17(1):40–5.
12. Rodríguez A, Caamiña S, González T, González M, Martín L, García M, et al. Niveles séricos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en el primer trimestre del embarazo como predictores de resultados obstétricos desfavorables en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. *Clín Invest Ginecol Obstet*. 2022 Jan;49(1):100711.
13. Ruipérez E, Sánchez D, Izquierdo N, Asenjo E, Coronado P, Herráiz M. Niveles bajos de PAPP-A y complicaciones perinatales. *Prog Obstet Ginecol* . 2019;62(3):243–6.
14. López A, Jódar M, García O, Lorente M, López R, Martínez J. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2016;81(4):274–80.
15. Bustamante Y. Asociación de niveles de proteína plasmática A asociada al embarazo con parto pretérmino y bajo peso al nacer [Tesis de posgrado]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.