

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A."

Nombre revisor: Irene Fares Bejarano. Hospital Universitario Rey Juan Carlos

1- Artículo Original:

Kaijomaa M et al. The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. Prenat Diagn. 2016 Dec;36(12):1115-1120.

PMID: 27750370

2.- Resumen del Artículo:

Introducción

PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) es una glicoproteína producida por la placenta y la decidua. Tiene la capacidad de secretar IGF (insulin growth factor) tras unirse a IGFBP-4, la cual junto por la forma libre de IGF permite una normal actividad mitogénica y una correcta diferenciación e invasión trofoblástica. Es por tanto esencial para una adecuada placentación y un correcto crecimiento fetal.

Es una proteína que forma parte de los marcadores bioquímicos del cribado de 1º trimestre. Cuando disminuye la disponibilidad de esta proteína, se altera la disponibilidad de IGF y por tanto aumenta las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta.

El impacto de una PAPP-A baja en relación a complicaciones gestacionales ha sido evaluado en diferentes estudios, así en el estudio FASTER, se estableció el punto de corte de 0.43 MoM (< P5) con OR de 3.2 para RCIU, de 2.8 para PFE<p5, de 2.19 para muerte perinatal , de 1.9 para parto pretérmino y de 1.5 para preeclampsia. Otros estudios establecen diferentes puntos de corte, lo cual hace que sea difícil interpretar y comparar resultados.

El objetivo del estudio es por tanto estudiar el riesgo de complicaciones gestacionales en relación a valores muy bajos de PAPP-A , < 0.3 MoM.

Métodos

Se estableció un punto de corte de $< 0.3\text{MoM}$ considerado como extremadamente bajo de PAPP-A. Se realizó un seguimiento de enero de 2019 a diciembre de 2013 de 68.861 mujeres, se encontró un 1.7% (1166) de mujeres con PAPP-A < 0.3 .

Se realizó el cribado de 1º trimestre en el cual con IR de $> 1/250$ se recomendaba estudio genético.

Se establecieron tres subgrupos:

- PAPP-A < 0.1
- PAPP-A de 0.1-0.2
- PAPP-A de 0.2-0.3

Las complicaciones gestacionales que se estudiaron fueron

- Aneuploidias
- Alteraciones estructurales
- Aborto espontaneo
- Parto pretérmino
- Hipertensión gestacional
- Preeclampsia
- Pequeño para edad gestacional ($< 2\text{de SD}$)
- Muerte fetal (>22 semanas)

Resultados

Se encontraron un 1.7% de gestaciones con PAPP-A $<0.3\text{MoM}$ (1166 pacientes) que se dividieron en 3 subgrupos:

- Grupo 1: $< 0.1\text{MoM}$: 3.1% (30 pacientes)
- Grupo 2 de 0.1-0.2 MoM: 21% (202 pacientes)

- Grupo 3 de 0.2-0.3 MoM: 75.9% (729 pacientes).

Las características de los grupos como se puede apreciar en la tabla a continuación eran similares.

Table 1 Characteristics of the study population in different subgroups

	Group 1 PAPP-A < 0.1 MoM (n= 30)	Group 2 PAPP-A 0.1–0.2 MoM (n= 202)	Group 3 PAPP-A 0.2–0.3 MoM (n= 729)	p-value*
PAPP-A (MoM) (SD)	0.07 (0.02)	0.16 (0.03)	0.26 (0.03)	<0.001 ^{a,b}
Maternal age, years (SD)	32.3 (7.9)	31.4 (5.5)	30.4 (5.2)	0.029**
BMI, mean kg/m ² (SD)***	24.3 (3.0)	24.5 (4.3)	24.7 (5.5)	0.90
Primigravidity	11 (36.7)	74 (36.6)	272 (37.3)	0.983
Smoking****	1 (3.3)	19 (9.4)	138 (18.9)	0.017**
Gestational weeks at FTS	11.43 (0.51)	11.71 (0.48)	11.76 (0.51)	0.004 ^{a,b}
NT (mm)	1.98 (1.90)	1.54 (1.42)	1.14 (0.84)	<0.001 ^{b,c}

Values are expressed as mean (SD) or number (%).

PAPP-A: group 1 vs 2 (p=0.05).

PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A; BMI, body mass index; FTS, first trimester combined screening; NT, nuchal translucency; MoM, multiples of median; SD, standard deviation.

*Kruskal–Wallis test or χ^2 test, pairwise exclusion of missing data.

**Dunn’s post hoc analysis did not show significant differences between groups.

***Missing information: 11/26/61 cases.

****Missing information: 14/35/36 cases.

Dunn’s post hoc test:

^aSignificant difference between groups 1 and 2.

^bSignificant difference between groups 1 and 3.

^cSignificant difference between groups 2 and 3.

En la siguiente tabla se muestran los resultados gestacionales y perinatales.

La posibilidad (LH) de tener un hijo un hijo vivo eran menores al 20% en el grupo 1, del 74% en el grupo 2 y del 92% en el grupo 3. Los porcentajes de prematuridad y de PEG eran inversamente proporcionales a los niveles de PAPP-A

	Pregnancies not proceeding to delivery						p-value*
	All study group pregnancies (n= 961)	Group 1 PAPP-A < 0.1 MoM (n= 30)	Group 2 PAPP-A 0.1–0.2 MoM (n= 202)	OR (95% CI) group 1 vs group 2	Group 3 PAPP-A 0.2–0.3 MoM (n= 729)	OR (95% CI) group 1 vs group 3	
Aneuploidy	104 (10.8%)	12 (40%)	47 (23.3%)	2.19 (0.99–4.89)	45 (6.2%)	10.1 (4.6–22.3)	<0.001 ^{b,c}
Structural abnormality	4 (0.4%)	0 (0%)	2 (1.0%)	n/a	2 (0.3%)	n/a	0.353
Spontaneous abortion	30 (3.1%)	13 (43.3%)	8 (4.0%)	18.54 (6.75–50.95)	9 (1.2%)	61.8 (23.0–162.4)	<0.001 ^{a,b}

Pregnancy and delivery characteristics							
	All study group pregnancies (n=961)	Group 1 PAPP-A < 0.1 MoM (n=30)	Group 2 PAPP-A 0.1–0.2 MoM (n=202)	OR (95% CI) group 2 vs group 1	Group 3 PAPP-A 0.2–0.3 MoM (n=729)	OR (95% CI) group 3 vs group 1	p-value*
All deliveries	827 (86.1%)	5 (16.7%)	149 (73.8%)	14.06 (5.12–38.6)	673 (92.3%)	60.1 (22.1–163.0)	<0.001 ^{a,b,c}
All deliveries without fetal abnormality	812 (84.5%)	4 (13.3%)	146 (72.3%)	16.95 (5.66–50.75)	663 (90.9%)	65.3 (22.2–192.8)	<0.001 ^{a,b,c}
Gestational age at delivery	39.1 (2.6)	37.42 (3.5)	36.96 (4.4)	–	39.1 (3.0)	–	0.005
Weight at birth	3121.9 (720.5)	2560.2 (720.9)	2877.9 (816.1)	–	3180 (684.5)	–	<0.001 ^c

Pregnancies with unfavorable delivery outcome							
	All deliveries (n=827)	Group 1 PAPP-A < 0.1 MoM (n=5)	Group 2 PAPP-A 0.1–0.2 MoM (n=149)	OR (95% CI) group 1 vs group 2	Group 3 PAPP-A 0.2–0.3 MoM (n=673)	OR (95% CI) group 1 vs group 3	p-value*
Deliveries < 37 gestational weeks	111 (13.4%)	2 (40%)	36 (24.2%)	2.09 (0.34–13.02)	73 (10.8%)	5.5 (0.9–33.3)	<0.001 ^c
Preeclampsia	45 (5.4%)	0	11 (7.4%)	n/a	34 (5.1%)	n/a	0.455
Weight ≤ 2 SD	107 (12.9%)	2 (40.0%)	34 (22.8%)	2.26 (0.36–14.0)	71 (10.5%)	5.7 (0.9–34.4)	<0.001 ^c
Stillbirth (without chromosomal abnormality)	9 (1.1%) ^e	1 (20.0%) ^e	0	n/a	8 (1.2%) ^e	20.8 (2.1–207.2)	<0.001 ^d
Emergency cesarean section	124 (15.2%) ^f	2 (50.0%) ^f	28 (18.8%) ^f	2.88 (0.46–18.06)	94 (14.1%) ^f	1.4 (0.9–2.3)	0.096

Values are expressed as number (%) or mean (SD).

*Kruskal–Wallis test or χ^2 test.

Dunn's post hoc test:

^aSignificant difference between groups 1 and 2.

^bSignificant difference between groups 1 and 3.

^cSignificant difference between groups 2 and 3.

^dNo significant difference between groups.

^eExpressed as percentage of all deliveries with no aneuploidy (n = 821).

^fExpressed as percentage of live-born deliveries.

Discusión

El principal hallazgo de este estudio es que existe una relación inversamente proporcional entre los niveles extremadamente bajos de PAPP-A y las complicaciones gestacionales. Los riesgos de aneuploidia en el grupo de < 0.1 eran 6 veces mayores que en los otros dos grupos y de aborto espontáneo 36 veces más que en los otros grupos. Los riesgos de PEG y de parto pretérmino eran respectivamente 1.8 y 3.8 veces mayores en el grupo de PAPP-A < 0.1 que en los otros grupos. Todos estos datos corroboran lo publicado en estudios anteriores

No se encontraron diferencias en los porcentajes de preeclampsia ni en los de alteraciones estructurales.

Como consideraciones especiales, en relación a los % de parto pretérmino mayores en los subgrupos con menores PAPP-A hay que resaltar que no se ha diferenciado entre inicio espontáneo y prematuridad inducida. En relación los PEG, no ha diferenciado entre RCIU o PEG precoz o tardío.

Las limitaciones fundamentales que presenta son que no están recogidos algunos datos demográficos como la raza y hay que tener en cuenta a la hora de analizar los resultados que los porcentaje de gestaciones con PAPP-A < 0.1 eran muy bajos.

3.- Comentario:

Pacientes con niveles de PAPP-A son escasas, más aún con valores de < 0.1

Dentro de las paciente con PAPP-A baja, los resultados perinatales varían considerablemente, de forma que el grupo de PAPP-A entre 0.2-0.3 tiene en 91% de posibilidades de tener un RN vivo frente a un 20% en el grupo de < 0.1 .

No hay consenso en cómo seguir estas gestaciones y los controles a realizar y preocupan dos aspectos, es riesgo de iatrogenia debido al control excesivo y dónde situar el punto de corte a partir del cual se deben vigilar más estas pacientes.

Aun así estos resultados son útiles a la hora de asesorar a una gestante con niveles de PAPP-A extremadamente bajos.