

Un proyecto piloto de la proteína plasmática A asociada al embarazo como prueba de tamiz precoz de preeclampsia en un hospital regional

A pilot project of pregnancy-associated plasma protein-A as an early screening test for preeclampsia in a Regional Hospital

Jennifer Vega-Iglesias,¹ Adriana Tarcila Velázquez-Pérez¹ y Héctor Oviedo-Cruz^{2,3*} 

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco; ²Departamento de Diagnóstico y Terapia Fetal, Centro Médico para Atención Fetal Especializada, Ciudad de México; ³Hospital Español, Sociedad de Beneficencia Española, Ciudad de México. México

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica que afecta de 2 a 8 % de los embarazos en el mundo y es causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.¹ La preeclampsia tiene factores de riesgo conocidos, pero actualmente se recomienda aplicar pruebas de tamiz precoz para implementar medidas de prevención primaria, especialmente dirigidas a países de economías emergentes, donde la frecuencia de la preeclampsia y su impacto en salud son mayores.² Estas pruebas de tamiz precoz de preeclampsia se basan en biomarcadores que pueden aplicarse como prueba única o en diversas combinaciones.³ Particularmente, la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*) es un biomarcador útil cuando no están disponibles otros, como el factor de crecimiento placentario o el Doppler pulsado de las arterias uterinas.²

PAPP-A en el primer trimestre es un marcador conocido de riesgo perinatal;⁴ es un producto de la placenta y la decidua que se secreta a la circulación materna durante el embarazo y tiene función de proteasa sobre la proteína de unión 4 para el factor de crecimiento similar a la insulina.⁵ Se le han descrito diversas funciones: en la placenta, promueve la invasión trofoblástica y regula la esteroidogénesis, así como el transporte de glucosa y aminoácidos en las

vellosidades coriales.⁶ Esto explica por qué los niveles bajos de PAPP-A se asocian a eventos perinatales adversos.⁴ Además, a menores niveles de PAPP-A, el parto complicado con preeclampsia ocurre a edades gestacionales menores.³ Este comportamiento clínico es congruente con el modelo de riesgos en competencia para preeclampsia.⁷ Sin embargo, los algoritmos predictivos o calculadoras clínicas tienen un rendimiento inferior en poblaciones diferentes a las de su origen,⁸ excepto cuando se utilizan los valores de referencia de la población diana para los biomarcadores.⁹ Lo anterior ha sido probado en una población mexicana con acceso a múltiples biomarcadores,¹⁰ por lo que se justifica explorar la utilidad de PAPP-A en otras poblaciones mexicanas que no dispongan de otros biomarcadores.

El objetivo de este estudio fue explorar a pequeña escala el desempeño de PAPP-A como biomarcador precoz e independiente para predecir preeclampsia en una población mexicana conforme a valores de referencia locales; se utilizó un marco predefinido de riesgos en competencia.

Material y métodos

Se realizó un proyecto piloto con diseño de casos y controles anidados en una cohorte de embarazos de feto único incluidos durante el primer trimestre de

*Correspondencia:

Héctor Oviedo-Cruz

E-mail: HectorOC@cemafe.org.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-05-2024

Fecha de aceptación: 06-08-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000173

Gac Med Mex. 2024;160:454-457

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

la gestación, cuyo término fue atendido en un hospital regional. Para el estudio se obtuvo la aprobación del comité de ética de la sede, además de que se siguió la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos. El reclutamiento fue consecutivo de abril de 2016 a junio de 2022 y todos los participantes otorgaron su consentimiento informado.

La preeclampsia se definió conforme a la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo¹¹ y en el parto con preeclampsia se siguió el modelo de riesgos en competencia, en el cual el evento en estudio fue el tiempo al parto con preeclampsia, independientemente de la clasificación o severidad.⁷ Se midieron las concentraciones de PAPP-A (en mUI/mL mediante quimioluminiscencia) en sueros maternos obtenidos al reclutamiento en el primer trimestre. Los valores de referencia de la mediana poblacional local por edad de gestación se construyeron a partir de los controles mediante el método de Royston y Wright;¹² la mediana se utilizó para estandarizar los valores absolutos de PAPP-A en múltiplos de la mediana (MoM).

El análisis estadístico se basó en el desempeño de PAPP-A como modelo de predicción¹³ para el desenlace de parto con preeclampsia,⁷ utilizando un marco predefinido de riesgos en competencia^{3,7} (los cálculos se describirán con detalle en otro documento y el código fuente está disponible para descarga desde <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23304221.v1>). De forma paralela, se calculó el desempeño del algoritmo en su formato original.³ El nivel de significación con fines de prueba fue $\alpha = 0.1$ para el valor de p. El tamaño mínimo de muestra para la versión piloto se calculó en seis casos y seis controles (con base en la información disponible sobre la prueba en otras poblaciones^{3,10}); se decidió concluir el reclutamiento al superar el mínimo de casos, por tratarse del evento menos frecuente en la cohorte de origen.

Resultados

Se incluyeron siete casos y 41 controles reclutados entre las siete y 13 semanas de gestación, la cual finalizó entre las 30 y 40 semanas. Los valores de referencia para la mediana local por gestación x resultaron ser los siguientes (Figura 1):

$$\text{PAPP-A (mUI/mL)} = 10^{0.0003 \times 2 - 0.0218x + 0.1135}$$

El modelo de PAPP-A que resultó discriminante significativo fue el marco predefinido de riesgos en

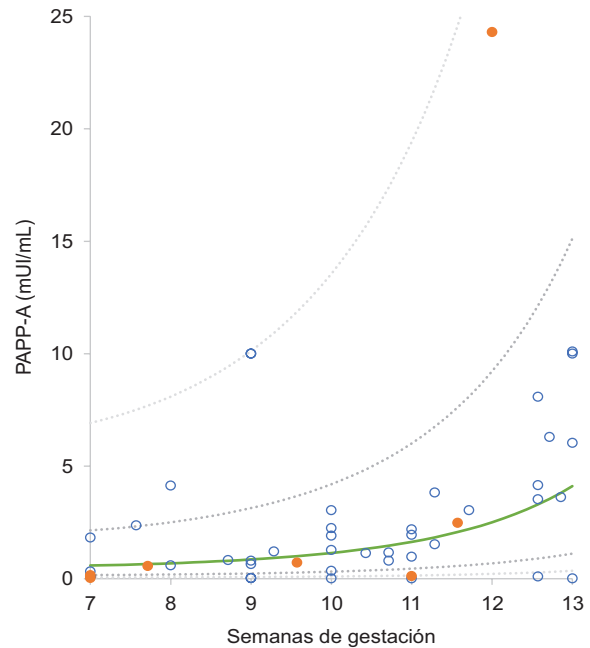


Figura 1. Gráfico de dispersión de la concentración sérica de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), según la semana de gestación en que se midió en cada embarazo con preeclampsia (punto naranja) y sin preeclampsia (círculo azul); así como la mediana de referencia obtenida de la muestra poblacional (línea verde) y los percentiles 10, 25, 75 y 90 (líneas grises).

competencia centrado en razones de verosimilitud (LR, *likelihood ratio*) para preeclampsia en gestaciones de menos de 37 semanas y estas LR como clasificadores; tuvo un área bajo la curva de la característica operativa del receptor = 0.68 (IC 90 % = 0.52-0.84). Con una tasa de 20 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 43 % para una LR = 3.5; mientras que con 15 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 29 % para una LR = 46.1 (Figura 2, curva roja; los otros modelos no se presentan).

Por el contrario, el algoritmo original para PAPP-A no mostró significación discriminativa con un área bajo la curva = 0.53 (IC 90 % = 0.34-0.73, Figura 2, curva azul).

Discusión

Se demostró a pequeña escala la validez de un método para implementar PAPP-A como biomarcador precoz e independiente de preeclampsia en el primer trimestre para población mexicana. La fortaleza del estudio radicó no solo en utilizar valores de referencia locales para PAPP-A, sino también en la asignación individual de LR para preeclampsia mediante metodología

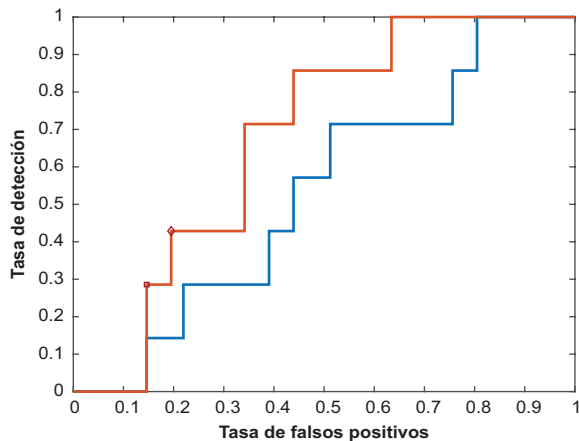


Figura 2. Áreas bajo las curvas de la característica operativa del receptor para la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), medida en el primer trimestre de la gestación como prueba discriminante para predecir parto con preeclampsia, según los múltiplos de la mediana (MoM) por valores de referencia locales (véase Figura 1), transformados a razones de verosimilitud positiva (LR) por un algoritmo predefinido adaptado desde una calculadora externa³ (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23304221.v1>); el escenario fue preeclampsia antes de las 37 semanas (línea roja). Con una tasa de 20 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 43 %, para una LR = 3.5 (rombo rojo); a 15 % de resultados falsos positivos, la tasa de detección fue de 29 % para una LR = 46.1 (cuadrado rojo). Adicionalmente se grafica el desempeño para el algoritmo en su formato original⁹ (línea azul).

innovadora^{3,7} (véase <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23304221.v1>). Lo anterior tiene ventajas a nivel individual y de salud pública. Por un lado, el modelo permite probar el desempeño de diversos puntos de corte para seleccionar el óptimo para cada centro o programa de detección (una LR = 3.5 tiene mejor tasa de detección frente a una LR = 46.1, con menos resultados falsos positivos). Por otro lado, el valor de LR individualizado permite otorgar una atención médica personalizada y de precisión (Material Suplementario). Sin embargo, para hacer estas inferencias se requiere mejorar la confiabilidad de los estimados mediante una muestra de mayor tamaño; el resultado del estudio piloto justifica continuar esta línea de investigación. La combinación o comparación con otros marcadores escapa del alcance de esta investigación; no obstante, podrían abordarse en análisis futuros.

La utilidad de una prueba positiva estriba en la prevención primaria,² porque la preeclampsia es causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.¹ Sin embargo, el asesoramiento individual sobre el resultado de una prueba de este tipo debe otorgarse bajo las consideraciones del ámbito perinatal:¹⁴ médicas o científicas, jurídicas y de derechos humanos, éticas y psicológicas.

Conclusión

PAPP-A en el primer trimestre del embarazo fue efectiva para predecir preeclampsia en la muestra estudiada. Deben usarse los valores de referencia de la población diana y el modelo de riesgos en competencia con mejor desempeño. Los algoritmos predictivos o calculadoras clínicas para preeclampsia tienen un rendimiento inferior en poblaciones diferentes a las de su origen cuando se aplican en su formato original.

Financiamiento

Para la presente investigación no se recibió ninguna beca específica de instituciones de los sectores públicos, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.24000173, es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para beneficio del lector. El contenido es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010

2. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
3. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2):186-195. DOI: 10.1002/uog.19112
4. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762-1767. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8430
5. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(6):3149-3153. DOI: 10.1073/pnas.96.6.3149
6. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5235-5240. DOI: 10.1210/jc.2002-020561
7. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):12-23.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1247
8. Oliveira N, Magder LS, Blitzler MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):279-285. DOI: 10.1002/uog.13435
9. Chaemsaihong P, Sahota D, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, et al. First-trimester pre-eclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):206-214. DOI: 10.1002/uog.21905
10. Oviedo-Cruz H, Carrasco-Blancas ER, Cortes-Martínez MA. Validación de un tamiz precoz de preeclampsia en una población mexicana. *Gac Med Mex*. 2021;157(5):537-546. DOI: 10.24875/GMM.21000076
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
12. Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(1):30-38. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1998.11010030.x
13. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-138. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
14. Mayen-Molina DG, Baez-Reyes M R, Grether-González P, Aizpuru Akel E, Aguinaga-Ríos M, García-Cavazos R, et al. Asesoramiento genético en el ámbito perinatal. *Ginecol Obstet Mex*. 2009;77:S1-S25.