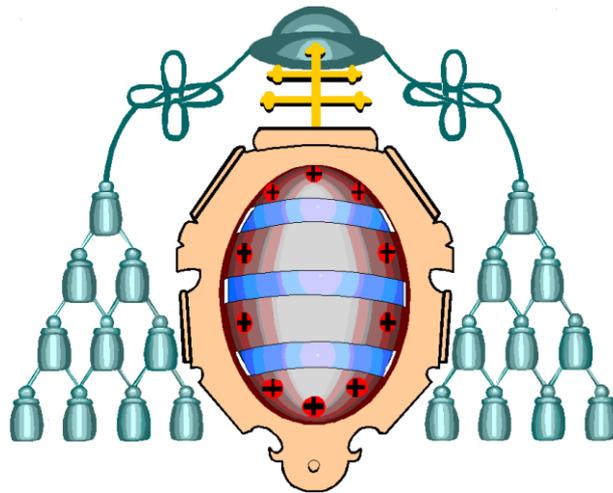


UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**Investigación en Cirugía y
Especialidades Médico-Quirúrgicas**



TESIS DOCTORAL

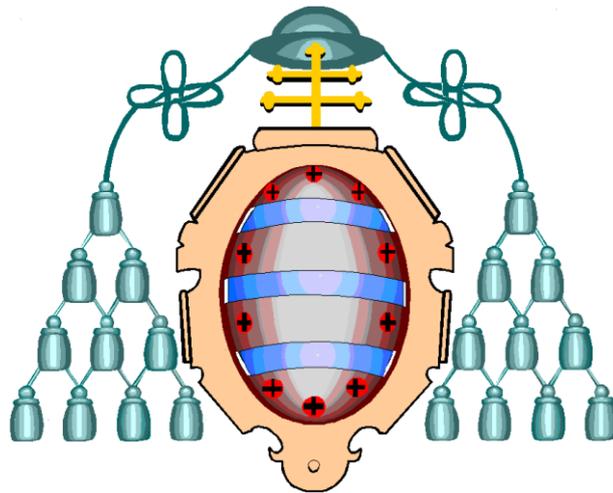
**PREDICCIÓN DE
COMPLICACIONES
OBSTÉTRICAS Y PERINATALES
DURANTE EL SEGUIMIENTO DE
LA GESTACIÓN**

Ana María Busto García

2014

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**Investigación en Cirugía y
Especialidades Médico-Quirúrgicas**

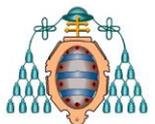


TESIS DOCTORAL

**PREDICCIÓN DE
COMPLICACIONES
OBSTÉTRICAS Y PERINATALES
DURANTE EL SEGUIMIENTO DE
LA GESTACIÓN**

Ana María Busto García

2014



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN	Inglés: PREDICTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS DURING PREGNANCY
2.- Autor	
Nombre: ANA MARÍA BUSTO GARCÍA	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: INVESTIGACIÓN EN CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO - QUIRÚRGICAS	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO QUIRÚRGICAS.	

RESUMEN (en español)

En el diseño del presente trabajo se consideró que, con el fin de poder prever los requerimientos asistenciales necesarios para asistir un parto en las condiciones más adecuadas, resultaría posible efectuar una predicción prenatal tanto del riesgo de sufrir desprendimiento de placenta previamente normoinserta o muerte fetal ≥ 24 semanas como del resto de complicaciones obstétricas (preeclampsia, diabetes gestacional, rotura precoz de membranas pretérmino, necesidad de cesárea) y perinatales (necesidad de reanimación cardiopulmonar neonatal, ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado) mas habituales al final de la gestación.

Como hipótesis se consideró que tal predicción podría basarse en el análisis de factores maternos como la edad, somatometría, antecedentes clínicos de HTA previa, tabaquismo, fetos fallecidos en gestaciones previas $<$ o ≥ 24 semanas y paridad, el uso de técnicas de reproducción asistida y la utilización durante la gestación de suplementos vitamínicos y yodo-fólicos. Junto con las variables anteriores, en esta predicción jugarían un papel fundamental el análisis de los niveles de PAPP-A, β -hCG, AFP y TN fetal, utilizados actualmente para el cribado prenatal de cromosopatías.

Finalmente y entre otras conclusiones hemos podido establecer que:

- El riesgo de desprendimiento de placenta previamente normoinserta se incrementa por: la hipertensión previa, el tabaquismo, la nuliparidad, una β -hCG $< P_5$ y una translucencia nucal fetal disminuida. Un sistema de



puntuación basado en las variables anteriores permite identificar prenatalmente a gestantes con un riesgo 32 veces superior al de la población general.

- El riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas se incrementa por: una AFP $>P_{95}$, el aumento del índice de masa corporal materno, la nuliparidad, la concepción asistida y la falta de uso de suplementos vitamínicos. Un sistema de puntuación basado en las anteriores variables permite identificar prenatalmente a gestantes con un riesgo 14 veces superior al de la población general.

RESUMEN (en Inglés)

The study was designed to consider that, in order to provide the necessary assistance to attend a birth in the most suitable conditions, it would be possible to make a prenatal prediction of both the risk of release of sudden placental abruption, or fetal death at >24 weeks, as well as other more common obstetric complications (preeclampsia, gestational diabetes, premature rupture of membranes, need for caesarean) and perinatal problems (neonatal need for cardiopulmonary resuscitation, admission to neonatal intensive care, premature birth, intrauterine growth retardation) more commonly associated with the end of gestation.

The hypothesis was that such a prediction could be based on the analysis of maternal factors such as age, body mass index, clinical history of hypertension, smoking, previous miscarriages or stillbirths, parity, the use of assisted reproduction techniques and the use of vitamin or folic-iodine supplements during gestation. Along with the above variables, in this prediction there is a key role for the analysis of PAPP-A, $f\beta$ -hCG, AFP and fetal NT, currently used in prenatal screening for chromosomal abnormalities.

Finally, and among other findings, we have established that:

- The risk of placental abruption is increased by: previous hypertension, smoking, nulliparity and $f\beta$ -hCG $<P_5$ and decreased fetal nuchal translucency. A risk indicator system based on the above variables, allows us to identify, during pregnancy, a risk 32 times higher than the general population.
- The risk of fetal death >24 weeks is increased by: an AFP $>P_{95}$, overweight body mass index, nulliparity, assisted conception and the lack of use of vitamin supplements. A risk indicator system based on the above variables, allows us to identify, during pregnancy, a risk 14 times higher than the general population.



UNIVERSIDAD DE OVIEDO
Vicerrectorado de Ordenación Académica
y Nuevas Titulaciones



CENTRO INTERNACIONAL
DE POSTGRADO
CAMPUS DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL



SR. DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA Y ESPECIALIDADES MEDICO-QUIRURGICAS

Agradecimientos

Al Profesor Dr. D. Ángel Plácido Llanea Coto (Universidad de Oviedo. Servicio de Ginecología y Obstetricia. HUCA. SESPA) por su tutela y colaboración, en todo el proceso que medió entre el diseño inicial y la culminación del presente trabajo.

Asimismo a D. Pablo Martínez Camblor (Universidad de Oviedo. Departamento de Estadística. CAIBER. Oficina de Investigación Biosanitaria) por su apoyo durante la fase de análisis de datos.

Al Profesor Dr. D. Gonzalo Solís Sánchez (Universidad de Oviedo. Servicio de Neonatología. AGCP. HUCA. SESPA) por su valiosa aportación en distintas fases del desarrollo metodológico.

A la Dra. Beatriz Rodríguez-Vijande Alonso (Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Cabueñes, Gijón) por su apoyo incondicional para la consecución del objetivo final.

A mis padres, por creer siempre en mí. A mis hijos Juan y Carlos, por su entusiasta colaboración y todas las horas robadas.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. HIPÓTESIS	14
3. OBJETIVOS	15
4. METODOLOGÍA	17
4.1. Tipo de estudio.....	17
4.2. Criterios de inclusión.....	17
4.3. Criterios de exclusión.....	17
4.4. Descripción de la muestra.....	17
4.5. Variables predictoras.....	18
4.6. Complicaciones obstétricas y perinatales.....	19
4.7. Análisis estadístico.....	20
5. RESULTADOS	23
5.1. Descripción de las variables analizadas.....	23
5.1.1. Variables potencialmente predictoras.....	23
5.1.2. Complicaciones obstétricas y perinatales.....	23
5.2. Descripción univariante.....	24
5.2.1. Influencia de la edad materna.....	24
5.2.2. Influencia del IMC materno.....	25
5.2.3. Influencia de la raza materna.....	25
5.2.4. Influencia de la HTA materna previa.....	25
5.2.5. Influencia del tabaquismo materno.....	26
5.2.6. Influencia de la paridad previa.....	26
5.2.7. Influencia del antecedente de fetos muertos <24 semanas.....	27
5.2.8. Influencia del antecedente de fetos muertos ≥24 semanas.....	27
5.2.9. Influencia del tipo de concepción.....	27
5.2.10. Influencia de la PAPP-A materna.....	28
5.2.11. Influencia de la Fβ-hCG materna.....	28
5.2.12. Influencia de la AFP materna.....	28
5.2.13. Influencia de la TN fetal.....	29

5.2.14.	Influencia del uso de suplementos vitamínicos y yodo-fólicos.....	30
5.3.	Descripción multivariante.....	30
5.3.1.	Predicción del riesgo de DPPNI.....	30
5.3.2.	Predicción del riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas	32
5.3.3.	Predicción del riesgo de preeclampsia.....	33
5.3.4.	Predicción del riesgo de diabetes gestacional.....	34
5.3.5.	Predicción del riesgo de RPMPT	34
5.3.6.	Predicción del riesgo de cesárea.....	35
5.3.7.	Predicción del riesgo de precisar RCP neonatal	35
5.3.8.	Predicción del riesgo de precisar ingreso en UCIN.....	36
5.3.9.	Predicción del riesgo de RNPT.....	37
5.3.10.	Predicción del riesgo de CIR.....	37
6.	DISCUSIÓN.....	39
7.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	45
8.	CONCLUSIONES.....	46
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	48
10.	TABLAS Y FIGURAS.....	61

1. INTRODUCCIÓN

El cribado combinado del primer trimestre se utiliza para la detección prenatal no invasiva de trisomías 21 y 18. Consiste en la determinación entre las semanas 10 y 14 de la gestación de los niveles plasmáticos maternos de la proteína placentaria tipo A asociada al embarazo (PAPP-A) y de la subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana ($f\beta$ -hCG) así como la medición ecográfica de la sonolucencia o translucencia nucal (TN) fetal. Posteriormente, los valores de PAPP-A y $f\beta$ -hCG deben ser ajustados en múltiplos de la mediana (MoM) en función de la edad gestacional, peso, raza, hábito tabáquico, antecedente de diabetes, tipo de concepción o gestación única/múltiple. La interacción de todos estos factores sobre los valores de PAPP-A y $f\beta$ -hCG ha podido ser determinada mediante estudios de regresión logística multivariante con elevados tamaños de muestra (1). Con tal estrategia de cribado puede detectarse prenatalmente la trisomía 21 en un 90% de las gestaciones afectas con una tasa de falsos positivos del 5%. De especial relevancia para el presente trabajo es que recientemente y dado que dichos marcadores están también asociados con la función placentaria, el mantenimiento de la gestación, el parto, los mecanismos inflamatorios y el funcionamiento del sistema inmune fetal, algunos grupos de investigación están explorando su utilidad para la predicción prenatal de resultados obstétricos y perinatales adversos (2-5).

La trisomía 21 es la aneuploidía más frecuente en el recién nacido (RN). Para su diagnóstico prenatal se utilizaron durante la década de los 70 técnicas altamente invasivas tales como la biopsia de vellosidades coriónicas o la amniocentesis, con múltiples inconvenientes entre los que destaca un riesgo de pérdida fetal en torno al 1-2%. Para la selección de las gestantes candidatas a la realización de técnicas invasivas, se utilizaba inicialmente la edad materna como criterio exclusivo, tomándose primero el umbral de los 34 años y retrasándose posteriormente la indicación hasta los 37 años al incrementarse progresivamente las edades reproductivas. Cuckle H.S. y col. (6) publicaron un metaanálisis incluyendo cerca de 5000 casos de trisomía 21 entre 50 millones de gestaciones no afectadas y señalaron el riesgo a priori de trisomía 21 en función

exclusivamente de la edad materna. Según estos autores, para una tasa de detección del 28%, la proporción de falsos positivos puede ser optimizada del 4,3 al 2,8% añadiendo al cribado, además de la edad materna, los niveles séricos maternos de alfafetoproteína (AFP). Aun considerando la edad y los niveles maternos de AFP para la selección de las gestantes de mayor riesgo candidatas a la biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis, la tasa de detección de trisomía 21 no sobrepasaría en ningún caso el umbral del 30%.

Los marcadores bioquímicos, PAPP-A, f β -hCG y AFP son sustancias de origen feto-placentario que se modifican en presencia de anomalías fetales. Determinadas en suero materno mejoran la sensibilidad y especificidad de la edad como criterio exclusivo para el cribado de cromosomopatías. Como hemos mencionado anteriormente, para la estimación del riesgo exacto de cada paciente, deben ajustarse los niveles séricos individuales en MoM en función de la edad gestacional, peso, raza, gestación única/múltiple, tipo de concepción, antecedentes de diabetes o tabaquismo así como de las curvas de normalidad correspondientes a cada laboratorio y dependientes tanto de la metodología como del tipo de analizadores utilizados. Para todo ello resulta imprescindible una datación exacta de la edad gestacional mediante ecografía (1).

Con anterioridad al mencionado trabajo de Cuckle H.S. y col., el primer marcador bioquímico que fue incorporado a la edad materna en el cribado de cromosomopatías fue la AFP materna. Brock D.J. y col. (7) publicaron en 1972 la relación entre la elevación de la AFP sérica materna y los defectos congénitos de cierre del tubo neural (anencefalia y espina bífida). De origen sérico fetal, la AFP se eleva así mismo en acráneos, gastroquisis, onfalocele y hemorragia intraamniótica entre otros. Un caso índice de AFP indetectable en la gestación de una primípara de 28 años con una trisomía 18, así como la observación de que la disminución de la AFP sérica materna se asocia con mayor riesgo de cromosomopatía, muerte fetal, perinatal y cuadros malformativos graves, consolidaron el papel del descenso de AFP materna como marcador de riesgo prenatal. (8;9).

La incorporación de la β -hCG materna a los protocolos de cribado prenatal no tuvo lugar hasta que Bogart M.H. y col. (10) comunicaron la utilización de los niveles elevados de β -hCG en el segundo trimestre como criterio de cribado para la detección de 68% de gestaciones con anomalías cromosómicas con una tasa de falsos positivos del 1,35%. En este trabajo, la determinación de una β -hCG tanto elevada como disminuída en el segundo trimestre permitió la detección del 76% de gestaciones anormales con una tasa de falsos positivos del 4,05%. La β -hCG es una glicoproteína producida por el sincitiotrofoblasto cuya principal función es mantener el cuerpo lúteo en la gestación temprana. Con una tasa de falsos positivos del 3% ajustada para una detección del 30%, en su momento superó como herramienta de cribado a la edad materna (5% falsos positivos), al estriol no conjugado (7%) y a la AFP (11%). Los mejores resultados para cribado fueron obtenidos con la combinación de todas estas variables, llegando a una tasa de falsos positivos del 0-5% ajustada al mismo objetivo de detección del 30%. Ello constituyó un hito histórico, dado que en ese momento, el cribado prenatal optimizó su tasa de detección hasta el 60% con la de falsos positivos del 4-7%, permitiendo reducir el número anual de RN con trisomía 21 en el Reino Unido de 900 a 350 (11).

La PAPP-A fue descrita inicialmente en 1974 por Lin T.M. y col. (12) como una proteína sérica de origen placentario, pero no fue hasta el año 1999 cuando Lawrence J.B. y col. (13) la describieron como una metaloproteinasa ligadora de zinc secretada por el trofoblasto y con actividad proteasa sobre la proteína 4 ligadora del factor de crecimiento tipo insulina (IGFBP-4). Ello sugiere que el resultado neto de la actividad proteolítica ejercida por la PAPP-A sobre la IGFBP-4 es potenciar la biodisponibilidad de los factores de crecimiento tipo insulina (IGF), actuando fundamentalmente en la regulación del crecimiento fetal. En su papel para el cribado de trisomía 21, la PAPP-A en combinación con la β -hCG aportan una tasa de detección del 65% con una tasa de falsos positivos del 5% (1). Por su parte, Canick J.A. y col. (14), tras ajustar la tasa de falsos positivos al 5%, encontraron una detección del 31%, 23%, y 29%, para β -hCG, hCG total e inhibina A respectivamente. Dichas tasas de detección se vieron incrementadas hasta el 84%, 83% y 85%

respectivamente tras incluir en el protocolo de cribado el valor de la TN fetal y los niveles séricos de PAPP-A corregidos por la edad materna.

En el año 1985, Benacerraf B.R. y col. (15) describen por primera vez el pliegue nuczal como una medida del tejido subcutáneo en la nuca fetal que, realizada durante el segundo trimestre de la gestación, se modifica en los embarazos que cursan con cromosomopatías. A diferencia de lo anterior, en 1990 Szabo J. y col. (16) denominan TN a una colección de líquido en la zona de la nuca fetal también alterada en gestaciones con cromosomopatía pero visible, a diferencia del anterior en el primer trimestre. En la actualidad, la determinación de la TN fetal en el primer trimestre de la gestación se ha visto refrendada por los criterios de la Fetal Medicine Foundation (17), quedando consensuada su realización en la semana 12 de gestación, utilizando para ello una correcta sección sagital del feto, magnificando la imagen fetal hasta que ésta ocupe al menos un 75% de la pantalla y con el feto en posición neutra (flexión moderada). En estas condiciones, el valor de TN fetal se mide tomando el máximo grosor de la translucencia subcutánea entre la piel y el tejido blando que recubre la columna. Aunque puede utilizarse la vía vaginal, resulta preferible realizar dicha ecografía por vía abdominal.

En 1992, Nicolaides K.H. y col. (18) evalúan la utilidad de la TN fetal entre las semanas 10-14 de la gestación para predecir un cariotipo fetal anormal. Anteriormente, la existencia de un edema nuczal o un higroma quístico visibles en el segundo y tercer trimestres se interpretaba como signo indicativo de cromosomopatía fetal. En dicho trabajo se refiere cómo una TN fetal ≥ 3 mm detectada por ecografía abdominal entre las semanas 10 a 14 en el 6% de las gestaciones incrementa la tasa de anomalías cromosómicas 10 veces, mientras que un valor < 3 mm. la disminuye 3 veces. Además dichos autores ponen de manifiesto cómo el riesgo de cromosomopatías aumenta proporcionalmente al grosor de la TN.

En 1998, el trabajo del Grupo de Screening para la Fetal Medicine Foundation publicó los resultados de un amplio estudio en el Reino Unido, donde combinaban la edad materna con la medición de la TN para seleccionar las gestaciones de alto riesgo candidatas a la realización de

una biopsia corial/amniocentesis (17), con una tasa de detección del 77% asociada a un 5% de falsos positivos. No obstante, aun mejorando la tasa de detección, resultaría necesario realizar 30 tests invasivos para identificar un feto realmente afecto, dada la relativamente baja prevalencia de la trisomía 21. Este trabajo, mediante un análisis multicéntrico de 96.127 gestaciones, permitió establecer el riesgo concreto para trisomía 21 durante el primer trimestre mediante la combinación de la edad materna con el valor de TN fetal.

En 1999, Spencer K. y col. (19) publican un estudio sobre el cribado de trisomía 21 realizado entre las semanas 10 y 14 usando la TN, la $\text{f}\beta\text{-hCG}$ y la PAPP-A conjuntamente. Hallaron una tasa de detección del 89% y de falsos positivos del 5%, incrementando un 16% las tasas de detección de los métodos de cribado previos que combinaban exclusivamente la edad materna con la TN.

En la actualidad, tras tres décadas en las que los cribados de cromosopatías han ido optimizando progresivamente sus tasas de detección, variables como la edad, somatometría y antecedentes maternos junto con la TN fetal, $\text{f}\beta\text{-hCG}$, AFP, PAPP-A y otras, cobran importancia para la predicción prenatal del riesgo de resultados obstétricos y perinatales anómalos en ausencia de aneuploidías o defectos del tubo neural (2-5). Sabemos que la probabilidad de tener un resultado obstétrico anómalo aumenta a medida que el valor del marcador se vuelve más extremo y también a mayor número de marcadores alterados. No obstante, también se ha puesto de manifiesto que aun existiendo asociación estadísticamente significativa entre determinadas alteraciones de los marcadores séricos maternos y algunos resultados obstétricos anómalos, los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo son demasiado bajos para que su utilidad clínica como métodos de cribado para complicaciones obstétricas llegue a ser relevante (5).

La PAPP-A es una proteína producida por el trofoblasto cuyos niveles se relacionan directamente con los de determinados factores de crecimiento tipo insulina (IGF), los cuales regulan el crecimiento fetal controlando el consumo de glucosa y aminoácidos; además se cree que juegan un papel

en el control autocrino y paracrino de la invasión trofoblástica de la decidua (20). Por lo tanto, cabría esperar que unos niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre de gestación estuvieran relacionados con una inadecuada invasión trofoblástica, lo que a su vez, podría relacionarse con una serie de complicaciones obstétricas denominadas conjuntamente "complicaciones relacionadas con la placenta" entre las que se encuentran los trastornos hipertensivos, la muerte fetal ≥ 24 semanas, el crecimiento intrauterino retardado (CIR) y el recién nacido pequeño para la edad gestacional (RNPEG). A su vez, tales complicaciones se correlacionan actualmente con la disminución de $f\beta$ -hCG, el consumo de tabaco y el aumento del índice de masa corporal (IMC) maternos (21).

Numerosos estudios han relacionado los niveles bajos de PAPP-A entre las semanas 10 a 14 con resultados obstétricos anómalos tales como la preeclampsia, la muerte fetal $<$ y ≥ 24 semanas, la prematuridad (RNPT), el RNPEG y CIR (4;22-25). Otros autores demostraron una asociación entre niveles bajos de PAPP-A y pérdida fetal < 20 semanas, CIR y RNPT (26;27). En este sentido Smith G.C. y col. (28) han puesto de manifiesto que, mientras que las gestantes con PAPP-A $< P_5$ entre las semanas 8 a 14 de gestación presentan un riesgo incrementado de CIR, RNPT, preeclampsia y muerte fetal ≥ 24 semanas, por el contrario no parece haber relación entre niveles elevados de PAPP-A ni los valores extremos de $f\beta$ -hCG y los resultados obstétricos anómalos.

La $f\beta$ -hCG, como habíamos visto en relación con el cribado de cromosopatías, es una proteína sintetizada por el sincitiotrofoblasto en la placenta y su principal función es el mantenimiento del cuerpo lúteo al inicio de la gestación. Esto podría explicar la relación existente entre valores de $f\beta$ -hCG $< P_5$ (asociados con niveles bajos de PAPP-A e incrementados de TN fetal) y la muerte fetal < 24 semanas en gestaciones sin anomalías cariotípicas (22). A este respecto, Van Ravenswaaij R. y col. (21) publican en 2011 uno de los primeros trabajos predictivos. En dicho trabajo se analiza la capacidad predictiva de valores bajos de PAPP-A y $f\beta$ -hCG así como de la edad materna avanzada en relación con la muerte fetal < 24 semanas. Por su parte, se incrementa el riesgo de complicaciones relacionadas con la placenta en caso de disminución de la

PAPP-A y la $f\beta$ -hCG, incremento de peso y tabaquismo maternos. Dichos autores no encuentran justificada la vigilancia expresa de gestantes sin anomalías cariotípicas y PAPP-A o $f\beta$ -hCG $<P_5$. Únicamente los niveles bajos de PAPP-A y $f\beta$ -hCG resultaron útiles para la predicción del 28% de casos de muerte fetal <24 semanas. Por su parte, Dugoff L. y col. ponen de manifiesto esta relación entre los valores de $f\beta$ -hCG $<P_1$ y el incremento de la TN fetal con la muerte fetal <24 semanas (4). La correlación entre los valores bajos de $f\beta$ -hCG y la pérdida fetal ≥ 24 semanas es contradictoria, dado que Spencer K. y col. (22) sí que comunicaron una incidencia duplicada en gestaciones con $f\beta$ -hCG $<P_5$.

La correlación entre valores de $f\beta$ -hCG y RNPEG resulta también discutida. Algunos trabajos demuestran relación entre $f\beta$ -hCG $<P_1$ y peso al nacer $<P_{10}$ (27); en cambio, otros descartan la relación entre los niveles de $f\beta$ -hCG y el peso al nacer $<P_5$, la preeclampsia, el RNPT y la muerte fetal ≥ 24 semanas (28). Ong C.Y. y col. (29) publicaron un trabajo en el que se correlacionaban los niveles de $f\beta$ -hCG $<P_{10}$ con la preeclampsia. Hasta la fecha no se ha comunicado ninguna relación entre los resultados obstétricos anómalos y la elevación de los niveles de $f\beta$ -hCG durante el primer trimestre (30). En el caso del segundo trimestre, Sorensen T.K. y col. (31) han documentado relación entre dicha elevación y el desarrollo de hipertensión arterial (HTA) gestacional con proteinuria. Tales diferencias entre el comportamiento de la $f\beta$ -hCG en el primer y segundo trimestre podrían explicarse por cambios anómalos en el desarrollo de la circulación útero-placentaria que resultarían en una hipoperfusión de los villi placentarios y conllevaría que éstos produjesen mayor cantidad de $f\beta$ -hCG durante el segundo trimestre.

En relación a la AFP, ya se comentó cómo su elevación en líquido amniótico se asociaba con la presencia de anencefalia, atresia gastrointestinal, anomalías renales y polihidramnios u oligoamnios entre otras (9;32). Sin embargo, existe un 1% de pacientes en los que la AFP elevada no puede ser explicada por problemas estructurales, cromosómicos o por ser gestaciones múltiples. El 35% de las gestaciones que presentan una AFP elevada y alteraciones en el doppler de la arteria uterina han sido puestas en relación con resultados obstétricos anómalos

por Konchak P.S. y col. (33). Se han postulado diferentes mecanismos para explicar estos malos resultados obstétricos en gestaciones que cursan con AFP elevada. Entre ellos está el mal funcionamiento de la placenta o bien una disrupción en la barrera materno-fetal de la misma que permitiría pasar AFP a la circulación materna (34). A este respecto existen diversos estudios que relacionan la elevación de la AFP con el desarrollo de HTA gestacional, preeclampsia, muerte fetal $<$ o ≥ 24 semanas, el CIR y el desprendimiento de placenta previamente normoinsera (DPPNI) (9;35-38). Por el contrario, los valores bajos de AFP se asocian con la presencia de aneuploidías, hernias diafragmáticas, quistes de plexos coroideos, atresia duodenal y resultados obstétricos anómalos como son el aborto espontáneo, RNPT, la muerte fetal ≥ 24 semanas y la macrosomía (39;40).

La TN fetal del primer trimestre, uno de los signos ecográficos más útiles para detectar la trisomía 21 (18), puede asociarse asimismo con diferentes alteraciones estructurales, principalmente cardíacas y algunos síndromes genéticos como el de Noonan o el de Joubert (41-43). También hay autores que relacionan un valor de TN fetal $>P_{99}$ con la muerte fetal < 24 semanas y otros que no encuentran relación entre una TN > 3 mm y dicha complicación (44;45). La relación entre el incremento de TN fetal y el desarrollo de diabetes gestacional es también contradictoria (46;47). Una TN fetal ≥ 4 mm también se ha asociado tanto con la macrosomía como con los retrasos en el desarrollo neurológico y anomalías ortopédicas durante el primer año de vida (48). Sheizaf B. y col. (49) describen una asociación lineal entre el valor de TN fetal y el riesgo de mortalidad perinatal. Tras el análisis multivariante, cada incremento de 1 mm. en el valor de la TN fetal multiplica por 3,2 el riesgo de dicha complicación.

Finalmente, es conocida la influencia de factores maternos tales como la edad (50), somatometría (51), tabaquismo (52), HTA previa (53), paridad (54), antecedente de fetos muertos $<$ y ≥ 24 semanas (55;56), tipo de concepción (57) y suplementación con yodo-fólico/vitaminas sobre las complicaciones obstétricas (58;59).

La edad materna avanzada, definida como ≥ 35 años, es cada vez más habitual debido a factores como la mejora en las técnicas de reproducción asistida y al retraso en la edad reproductiva por el mayor acceso de las mujeres al mundo académico y profesional. Cleary-Goldman J. y col. (50) describieron que la edad se comporta como una variable continua en cuanto al riesgo de muerte fetal < 24 semanas, cromosomopatías, malformaciones, diabetes gestacional, placenta previa, necesidad de cesárea, DPPNI, RNPT y mortalidad perinatal. Contrariamente a otros trabajos donde se vinculó la edad materna con mayor riesgo de trastornos hipertensivos (60-62), Cleary-Goldman J. y col. no apreciaron mayor incidencia de HTA gestacional en el grupo de gestantes ≥ 35 años.

El tabaquismo se encuentra presente como antecedente en la historia clínica del 15 al 30% de las gestantes (52), constituyendo una de las principales causas prevenibles de morbi-mortalidad femenina. Entre las complicaciones obstétricas relacionadas con el consumo de tabaco se encuentra una disminución en el peso al nacer de 500 g. (63). Hammoud A.O. y col. (52) encontraron que el tabaquismo conllevaba mayor riesgo de CIR, resultando más afectada la circunferencia abdominal que el perímetro craneal o la longitud femoral. También observaron mayor riesgo de RNPT y rotura precoz de membranas pretérmino (RPMPT); en cambio, se objetivó una reducción de los casos de preeclampsia.

La obesidad materna es un factor de riesgo conocido, tanto para el feto como para la madre. En un estudio realizado en el Reino Unido con 287.213 gestantes, Sebire N.J. y col. (51) hallaron que un IMC > 25 kg/m² estaba asociado con diabetes gestacional, necesidad de cesárea urgente, hemorragia postparto, infecciones urinarias, genitales y del cordón umbilical, macrosomía, muerte intrauterina y preeclampsia, dato éste de especial relevancia si se tiene en cuenta que los desórdenes hipertensivos asociados con la gestación continúan siendo una de las causas más comunes de mortalidad materna durante los últimos 20 años. En otro amplio estudio realizado en Suecia, Cnattingius S. y col. (64) describieron que el peso previo a la gestación elevado se correlacionaba con el riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas. Por el contrario, las mujeres con mayor peso presentaron menor riesgo de RNPEG.

La HTA previa a la gestación afecta en torno al 1-5% de las gestantes (65). Aparece asociada con determinadas características maternas como son la edad ≥ 30 años, raza no blanca, bajo nivel cultural, multiparidad y ganancia ponderal en el embarazo ≥ 16 kg. Una gestante previamente hipertensa presenta un mayor riesgo de empeoramiento de sus cifras tensionales, hemorragia del sistema nervioso central, descompensación cardiaca y deterioro/fallo de la función renal (66). La HTA previa a la gestación se asocia también con un mayor porcentaje de resultados obstétricos anómalos tales como cesáreas, RNPT, DPPNI, RNPEG e ingreso del recién nacido en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (53).

En relación con la paridad, Kalogiannidis I. y col. (54) publicaron cómo las gestantes nulíparas ≥ 35 años presentaban mayor incidencia de complicaciones obstétricas como malpresentación, parto prolongado o instrumental, cesárea y mayor proporción de ingreso del recién nacido en UCIN. En cuanto a la incidencia de preeclampsia, RPMPT, corioamnionitis y DPPNI, aunque incrementada, dicho aumento no presentó significación estadística.

El antecedente de fetos muertos < 24 semanas se ha asociado con los RNPT. Dicha asociación se incrementa de manera lineal con el número de abortos previos (67). Weintraub A.Y. y col. (56) comunican la asociación de dicho antecedente con otros resultados obstétricos anómalos como RPMPT, CIR, HTA asociada al embarazo, preeclampsia, necesidad de cesárea y al igual que el grupo anterior, mayor incidencia de RNPT.

Por su parte, el antecedente de fetos muertos ≥ 24 semanas se ha relacionado con una larga serie de resultados obstétricos anómalos entre los que se encuentra un mayor riesgo de preeclampsia, DPPNI, necesidad de cesárea, RNPT y RNPEG (55). También, el Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group, ha podido demostrar que el antecedente de un feto muerto ≥ 24 semanas en gestaciones previas condiciona mayor riesgo de sufrir la misma complicación en la gestación actual (68).

En relación con la utilización de suplementos yodo-fólicos, Li Z. y col. (58) publicaron que, en contra de su hipótesis previa, la aportación de ácido fólico oral a una dosis de 400 mcg/día no disminuyó la incidencia de preeclampsia en su grupo. En otro estudio, Ray J.G. y col. (69) demostraron que la deficiencia de folatos no se relaciona con la preeclampsia. En un amplio trabajo realizado en Indonesia, Shankar A.H. y col. (59) pusieron de manifiesto que la utilización de suplementos orales multivitamínicos disminuyó significativamente en un 11% la combinación de muerte fetal y perinatal.

El tipo de concepción también parece influir en el desarrollo de complicaciones obstétricas y perinatales. Chaveeva P. y col. (57) concluyeron que la fecundación in vitro (FIV) incrementaba el riesgo de preeclampsia y la necesidad de cesárea; en este mismo trabajo, la inducción de la ovulación se relacionó con mayor riesgo de muerte fetal <24 semanas, RNPT y RNPEG.

2. HIPÓTESIS

Para el diseño del presente trabajo hemos considerado la hipótesis de que sería posible efectuar una predicción prenatal tanto del riesgo de sufrir DPPNI o muerte fetal ≥ 24 semanas como del resto de complicaciones obstétricas (preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, RPMPT, necesidad de cesárea) y perinatales (RCP neonatal, ingreso en UCIN del recién nacido, RNPT, CIR) mas habituales.

En dicha hipótesis hemos considerado que tal predicción podría basarse en el análisis de factores maternos como la edad, raza, somatometría, antecedentes clínicos de HTA previa, tabaquismo, fetos fallecidos en gestaciones previas $<$ o ≥ 24 semanas y paridad, el uso de técnicas de reproducción asistida y la utilización durante la gestación de suplementos vitamínicos y yodo-fólicos.

Junto con las variables anteriores, en esta predicción jugarían un papel fundamental el análisis de los niveles de PAPP-A, f β -hCG, AFP y TN fetal, utilizados actualmente para el cribado prenatal de cromosomopatías.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos fundamentales:

3.1.1. En relación con el DPPNI:

3.1.1.1. Determinar las variables prenatales que incrementan su riesgo.

3.1.1.2. Desarrollar un sistema de puntuación basado en dichas variables con utilidad para la detección prenatal de las gestantes de mayor riesgo.

3.1.2. En relación con la muerte fetal ≥ 24 semanas:

3.1.2.1. Determinar las variables prenatales que incrementan su riesgo.

3.1.2.2. Desarrollar un sistema de puntuación basado en dichas variables con utilidad para la detección prenatal de las gestantes de mayor riesgo.

3.2. Objetivos secundarios:

3.2.1. Determinar las variables prenatales que incrementan el riesgo de:

3.2.1.1. Desarrollar preeclampsia/eclampsia.

3.2.1.2. Desarrollar diabetes gestacional.

3.2.1.3. Presentar RPMPT.

- 3.2.1.4. Precisar cesárea.
- 3.2.1.5. Precisar RCP neonatal.
- 3.2.1.6. Precisar ingreso en UCIN.
- 3.2.1.7. Presentar RNPT.
- 3.2.1.8. Presentar CIR.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

Observacional, prospectivo y unicéntrico. Con anterioridad a su puesta en marcha, el diseño del trabajo fue sometido a la aprobación del Comité Ético del Hospital de Cabueñes, centro obstétrico de referencia del área V del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA).

4.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio las 2113 gestaciones finalizadas entre 1 de enero y 31 de diciembre de 2011 en la Unidad de Obstetricia del Hospital de Cabueñes. Posteriormente y con el fin de optimizar la capacidad predictiva durante el desarrollo de modelos multivariantes, se incluyeron a este efecto 41 casos de DPPNI y 77 de muerte fetal ≥ 24 semanas registrados en el Centro entre los años 2006 y 2013.

4.3. Criterios de exclusión

Se desestimaron un total de 75 gestaciones correspondientes al año 2011, 57 gemelares (2,7%), 8 de mujeres con historia de diabetes mellitus tipo I previa (0,38%) y 10 con anomalías cariotípicas (0,47%).

4.4. Descripción de la muestra

Tras la aplicación de los criterios de exclusión, el grupo de estudio quedó conformado por 2038 gestaciones correspondientes al año 2011 y un grupo de 118 gestaciones correspondientes a casos de DPPNI y muerte fetal ≥ 24 semanas registradas en el periodo de 2006 a 2013 e incluidas en el grupo de estudio únicamente a efectos de optimizar la capacidad predictiva de los modelos multivariantes.

4.5. Variables predictoras

Las variables potencialmente predictoras se encuentran recogidas en la tabla 1 (pag.18).

TABLA 1: VARIABLES PREDICTORAS	
Edad materna	En años
Somatometría materna	IMC en kg/m ²
Raza materna	Caucásica, Afroamericana, Asiática, Latinoamericana, Árabe
Antecedentes maternos previos a la gestación	HTA previa a la gestación
	Antecedente de tabaquismo
	Nuliparidad/multiparidad
	Fetos fallecidos < ó ≥24 semanas
Tipo de concepción	Natural/asistida
Cribado 1^{er} y 2^o trimestre	PAPP-A, Fβ-hCG, AFP Y TN fetal en MoM
Suplementos nutricionales	Utilización de suplementos vitamínicos ó yodo-fólicos
ABREVIATURAS: IMC: índice de masa corporal (kg/m ²). HTA: hipertensión arterial. PAPP-A: proteína placentaria tipo A asociada al embarazo, Fβ-hCG: subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana, AFP: alfafetoproteína, TN: translucencia nucal. MoM: múltiplos de la mediana.	

La recogida de antecedentes clínicos (edad, raza, HTA previa, tabaquismo, paridad, fetos muertos < o ≥24 semanas en gestaciones previas, uso de técnicas de reproducción asistida y uso de suplementos vitamínicos/yodo-fólicos) y determinación del IMC materno se llevó a cabo en la primera revisión obstétrica, efectuada generalmente antes de la semana 10 de gestación.

La determinación de PAPP-A y fβ-hCG entre las semanas 10 y 14 de gestación se llevó a cabo en el laboratorio de bioquímica del Hospital de Cabueñes, acreditado con la certificación ISO ES-1033/2005. La extracción de sangre se llevó a cabo en ayunas y tras ser centrifugada, el suero fue congelado y almacenado. La determinación se llevó a cabo en el plazo máximo de una semana tras la extracción, mediante ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida con analizador IMMULITE® 2000 PAPP-A (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. United Kingdom) y ensayo secuencial inmunométrico con dos sitios de unión

quimioluminiscente en fase sólida con analizador IMMULITE® 2000 Free Beta HCG (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. United Kingdom) respectivamente.

La medición de la TN fetal se llevó a cabo entre las semanas 10 y 14 de gestación por seis ecografistas con nivel III de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.), siguiendo la metodología estandarizada por Hadlock y col. (70) y utilizando un ecógrafo Voluson 730 Expert ® GE Healthcare.

La extracción de sangre para la determinación de la AFP materna se llevó a cabo entre las semanas 15 y 16 de la gestación. La determinación se realizó en el laboratorio de bioquímica del Hospital San Agustín de Avilés, acreditado con la certificación ISO ES-1149/2010. En un plazo máximo de 48 horas tras la extracción, la determinación se efectuó en muestras de sangre total mediante ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente competitivo en fase sólida con un analizador IMMULITE® 2000 (Diagnostic Products Co., LA, USA).

4.6. Complicaciones obstétricas y perinatales

Los criterios clínicos definitorios de cada una de las complicaciones obstétricas (preeclampsia, eclampsia, DPPNI, diabetes gestacional, RPMPT, necesidad de cesárea) y perinatales (RCP neonatal, ingreso en UCIN del recién nacido, RNPT, CIR, muerte fetal ≥ 24 semanas) potencialmente predecibles durante el seguimiento de la gestación se encuentran recogidos en la tabla 2 (pag. 20).

TABLA 2: COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES	
	OBSTÉTRICAS
DPPNI	Desprendimiento de placenta previamente normoinserta
Diabetes gestacional	≥2valores alterados tras SOG con 100 g de glucosa. Basal: >105 mg/dl. 60': >190 mg/dl. 120': >165mg/dl. 180': >145mg/dl.
Preeclampsia. Eclampsia*	PA >140/90mmHg en dos ocasiones separadas al menos 6 horas (sin HTA previa) y proteinuria (>0,3gr/24h ó ++ en sistemático de orina) (sin proteinuria previa). *: preeclampsia con afectación neurológica (convulsiones, coma)
RPMPT	Pérdida de integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto en gestación <37 semanas.
Necesidad de cesárea	Si/no
	PERINATALES
RCP neonatal	Si/No
Muerte fetal ≥24 s.	Pérdida de fetos con edad gestacional ≥24 semanas
RNPT	RN con edad gestacional <37 semanas
CIR	<ul style="list-style-type: none"> • 2º TRIMESTRE <ul style="list-style-type: none"> ○ Peso fetal <P₂₅. ○ CA <P₁₀ (2 medidas separadas >2 semanas para fetos >22 semanas) • 3º TRIMESTRE <ul style="list-style-type: none"> ○ Peso <P₁₀ para EG e IPAU >P₉₀
Ingreso en UCIN	RN que precisaron ingreso en UCIN tras el parto
ABREVIATURAS: PA: presión arterial. HTA: hipertensión arterial. SOG: sobrecarga oral de glucosa. EG: edad gestacional. IPAU: índice de pulsatilidad en arteria umbilical. CA: circunferencia abdominal. CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RN: recién nacido. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.	

4.7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago Il. E.E.U.U.). Se realizó un estudio descriptivo general de todas las variables y un estudio comparativo posterior entre variables predictoras y complicaciones obstétricas y perinatales. Para ello se llevaron a cabo:

- Distribución de frecuencias para variables cualitativas.
- Cálculo de media (con su intervalo de confianza del 95%), mediana y rangos para variables cuantitativas.

- Comparaciones con T-test, previo test de Levene de las varianzas, para comparar variables cuantitativas con cualitativas de dos categorías y análisis de la varianza (ANOVA) cuando la variable cualitativa presentó más de dos categorías.
- Test de Ji-cuadrado para estimar la asociación entre variables cualitativas, calculando odds-ratio y sus intervalos de confianza.
- Regresión lineal simple entre variables cuantitativas.
- Modelos de regresión logística binaria multivariante por pasos hacia adelante en función de razón de verosimilitud, representando las curvas COR (característica operativa del receptor), el área bajo dicha curva (ABC) y tomando $ABC > 0,7$ como valor mínimo recomendable para el desarrollo de modelos de puntuación predictivos basados en la ecuación del modelo.
- En relación con los modelos multivariantes se elaboraron árboles de clasificación integrados por las variables cualitativas independientemente asociadas. La clasificación se realizó en base a test de Ji-cuadrado. Las variables cuantitativas fueron transformadas en cualitativas mediante segmentación determinada por el propio programa SPSS.

En todo el estudio se mantuvo la significación estadística para una probabilidad del 5%.

Finalmente, como ya ha sido comentado en el punto 4.2 relativo a la descripción de la muestra, siendo la predicción del riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas ($n=7$; 0,3%) y de DPPNI ($n=8$; 0,4%) los principales objetivos del presente trabajo, se desarrollaron sistemas de puntuación predictivos derivados de modelos de regresión logística multivariante en los que, con el objetivo de optimizar la capacidad predictiva, se incluyeron, además de los del grupo de estudio, todos los casos de muerte fetal ≥ 24 semanas ($n=77$) y de DPPNI ($n=41$) registrados entre 2006 y 2013 en el Centro. En último lugar, se determinó la utilidad predictiva de los distintos

puntos de corte de puntuación elegidos calculando su sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) sobre el grupo estudiado durante 2011 como representación real de la prevalencia de las complicaciones analizadas.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de las variables analizadas

5.1.1. Variables potencialmente predictoras

La descripción de las variables potencialmente predictoras se encuentra recogida en las tablas 5-7 (pag. 61-62).

La edad materna e IMC medios fueron de $32,54 \pm 5$ años y $24,22 \pm 4,24$ kg/m² respectivamente.

En relación a su origen el 91,9% de las mujeres eran caucásicas, el 5,6% de procedencia latinoamericana, árabes el 1,3%, afro-americanas el 0,6% y asiáticas el 0,6%.

Entre los antecedentes clínicos previos a la gestación actual destacan HTA (1%), tabaquismo (23,7%), nuliparidad (59,5%), fetos fallecidos <24 semanas (22%) y ≥ 24 semanas (0,9%). La concepción fue asistida en el 4,5%. Utilizaron suplementos vitamínicos el 48,9% y yodo-fólicos el 47,6%.

En relación a los valores de cribado de cromosopatías, la PAPP-A media fue de $1,09 \pm 0,62$ MoM, la f β -hCG media fue de $1,22 \pm 0,77$ MoM, la AFP media fue de $1,16 \pm 0,43$ MoM y la TN media fue de $0,83 \pm 0,25$ MoM.

5.1.2. Complicaciones obstétricas y perinatales

Las complicaciones obstétricas y perinatales se encuentran resumidas en la tabla 8 (pag. 63).

Durante la gestación se registraron 33 preeclampsias (1,6%), 2 eclampsias (0,1%), 129 diabetes gestacionales (6,5%), 69 RPMPT (3,4%), 8 DPPNI (0,4%) y 7 fetos muertos ≥ 24 semanas (0,3%).

En relación con el parto precisaron cesárea 321 (15,8%) y posteriormente 191 RN precisaron alguna maniobra de RCP (9,4%), 131 fueron RNPT (6,4%), 26 CIR (1,3%) y 240 precisaron ingreso en UCIN (11,8%).

5.2. Descripción univariante

Este apartado analiza la influencia de cada variable potencialmente predictora sobre el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas y perinatales.

5.2.1. Influencia de la edad materna

El incremento de la edad materna, tabla 9 (pag. 64), se asoció con un mayor riesgo de:

- Diabetes gestacional: OR 1,08 (IC95% 1,04-1,12) ($p=0,00$)
- Cesárea: OR 1,06 (IC95% 1,03-1,08) ($p=0,00$). Gestantes > 35 años: OR 1,32 (IC95% 1,03-1,68) ($p=0,03$) frente al grupo de control de 20 a 35 años.
- RCP neonatal: OR: 1,03 (IC95% 1-1,06) ($p=0,05$)
- Muerte fetal ≥ 24 semanas: gestantes < 20 años: OR: 10,09 (IC95% 1,09-99,02) ($p=0,04$).

Por el contrario, dicho incremento de la edad se asoció con un menor riesgo de:

- DPPNI entre 2006 y 2013: OR 0,94 (IC95% 0,89-0,99) (p=0,04). Las gestantes <20 años: OR 3,52 (IC95% 1,03-12,06) (p=0,04).

5.2.2. Influencia del IMC materno

El incremento de IMC materno, tabla 10 (pag. 65), se asoció con mayor riesgo de:

- Diabetes gestacional: OR 1,11 (IC95% 1,08-1,15) (p=0,00). Las gestantes con IMC >25 kg/m²: OR 2,38 (IC95% 1,62-3,48) (p=0,00) frente al grupo de referencia con IMC 20-25 kg/m².
- Preeclampsia: OR 1,09 (IC95% 1,02-1,16) (p=0,00).
- Eclampsia: OR 1,21 (IC95% 1,02-1,42) (p=0,03).
- Muerte fetal ≥24 semanas durante 2011: OR 1,13 (IC95% 1,01-1,26) (p=0,03)
- Muerte fetal ≥24 semanas entre 2006 y 2013: OR 1,06 (IC95% 1,01-1,12) (p=0,01).
- Cesárea: OR 1,06 (IC95% 1,04-1,09) (p=0,00). Las gestantes con IMC >25 kg/m²: OR 1,34 (IC95% 1,03-1,74) (p=0,03).

5.2.3. Influencia de la raza materna

En función de la raza materna, tabla 11 (pag. 66), el 7,7% (n=2) de las mujeres árabes desarrollaron preeclampsia, frente al 1,6% (n=30) de las caucásicas: OR 5,12 (IC95%: 1,16-22,64) (p=0,03).

5.2.4. Influencia de la HTA materna previa

La HTA previa (n=21, 1%), tabla 12 (pag. 67), se asoció a un incremento en la proporción de:

- Preeclampsia: del 1,5% (n=31) al 9,5% (n=2): OR 6,4 (IC95%: 1,5-26,35) (p=0,00).
- DPPNI: del 0,3% (n=7) al 4,8% (n=1): OR 14,35 (IC95%: 1,69-122,16) (p=0,02).
- DPPNI entre 2006 y 2013: del 1,9% (n=39) al 8,3% (n=2): OR 4,82 (IC95%: 1,1-21,2) (p=0,04).
- Cesárea: del 15,5% (n=313) al 38,1% (n=8): OR 3,35 (1,38-8,15) (p=0,00).
- CIR: del 1,2% (n=24) al 9,5% (n=2): OR 8,73 (IC95%: 1,92-39,59) (p=0,00).

5.2.5. Influencia del tabaquismo materno

El antecedente de tabaquismo materno (n=483, 23,7%), tabla 13 (pag. 68), se asoció a un incremento de:

- CIR: del 0,8% (n=13) al 2,7% (n=13): OR 3,27 (IC95%: 1,51-7,12) (p=0,00).
- DPPNI entre 2006 y 2013: del 1,3% (n=21) al 3,9% (n=20): OR 3,06 (IC95%: 1,64-5,69) (p=0,00).

5.2.6. Influencia de la paridad previa

La nuliparidad (n=1213, 59,5%), tabla 14 (pag. 69), incrementó la proporción de:

- Cesárea: del 12,7% (n=105) al 17,8% (n=216): OR 1,49 (IC95%: 1,15-1,91) (p=0,00).
- RCP neonatal: del 6,8% (n=56) al 11,1% (n=135): OR 1,72 (IC95%: 1,24-2,38) (p=0,00).
- DPPNI entre 2006 y 2013: del 1,2% (n=10) al 2,4% (n=31): OR 2,1 (IC95%: 1,02-4,3) (p=0,04).
- Muerte fetal ≥ 24 semanas entre 2006 y 2013: del 2,7% (n=23) al 4,2% (n=54): OR 1,59 (IC95%: 0,97-2,62) (p=0,06).

5.2.7. Influencia del antecedente de fetos muertos <24 semanas

El antecedente de muerte fetal <24 semanas (n=448, 22%), tabla 15 (pag. 70), se asoció con un incremento de:

- Diabetes gestacional: del 5,6% (n=87) al 9,6% (n=42): OR 1,79 (IC95%: 1,22-2,63) (p=0,00).
- RPMPT: del 3% (n=47) al 4,9% (n=22): OR 1,69 (IC95%: 1-2,84) (p=0,04).
- RNPT: del 5,7% (n=91) al 8,9% (n=40): OR 1,61 (IC95%: 1,09-2,38) (p=0,02).

5.2.8. Influencia del antecedente de fetos muertos ≥24 semanas

La muerte fetal ≥24 semanas en gestaciones previas (n=19, 0,9%), tabla 16 (pag. 71), se asoció a un incremento en la proporción de:

- Diabetes gestacional: del 6,3% (n=125) al 21,1% (n=4): OR 3,95 (IC95%: 1,29-12,09) (p=0,02).
- Muerte fetal ≥24 semanas en la gestación actual: del 0,3% (n=6) al 5,3% (n=1): OR 18,64 (IC95%: 2,13-162,8) (p=0,00).
- DPPNI entre 2006 y 2013: del 1,8% (n=39) al 9,5% (n=2): OR 5,59 (IC95%: 1,26-24,82) (p=0,01).

5.2.9. Influencia del tipo de concepción

La concepción asistida (n=92, 4,5%), tabla 17 (pag. 72), incrementó la proporción de:

- Eclampsia: del 0,1% (n=1) al 1,1% (n=1): OR 21,37 (IC95%: 1,33-344,44) (p=0,03).
- Cesárea: del 15,2% (n=295) al 28,3% (n=26): OR 2,21 (IC95%: 1,38-3,53) (p=0,00).
- Muerte fetal ≥ 24 semanas de 2006 a 2013: del 3,4% (n=70) al 7% (n=7): OR 2,11 (IC95%: 0,94-4,71) (p=0,06).

5.2.10. Influencia de la PAPP-A materna

En relación con los niveles de PAPP-A materna, tabla 18 (pag. 73), su disminución se asoció con mayor riesgo de:

- Ingreso en UCIN del RN: OR 0,66 (IC95%: 0,5-0,87) (p=0,00).
Las gestantes con PAPP-A $< P_5$: OR 2,41 (IC95%: 1,39-4,16) (p=0,00) con respecto al grupo de referencia PAPP-A P_5 - P_{95} .

5.2.11. Influencia de la F β -hCG materna

En relación a la influencia de la F β -hCG, tabla 19 (pag. 74), la disminución de sus valores se asoció con mayor riesgo de:

- Muerte fetal ≥ 24 semanas entre 2006 y 2013: gestantes con F β -hCG $< P_5$: OR 2,73 (IC95%: 1,13-6,6) (p=0,03).
- DPPNI entre 2006 y 2013: gestantes con F β -hCG $< P_5$: OR 3,77 (IC95%: 1,27-11,2) (p=0,02).
- Ingreso en UCIN: OR 0,76 (IC95%: 0,6-0,94) (p=0,01).
- Eclampsia: gestantes con F β -hCG $< P_5$: OR 18,85 (IC95%: 1,17-303,91) (p=0,04).
- RNPT: OR 0,77 (IC95%: 0,58-1,03) (p=0,08).

5.2.12. Influencia de la AFP materna

En relación con la AFP materna, tabla 20 (pag. 75), la elevación de sus valores se asoció con mayor riesgo de:

- RPMPT: OR 1,97 (IC95%: 1,2-3,24) (p=0,00).
- Muerte fetal ≥ 24 semanas en 2011: OR 2,73 (IC95%: 1,1-6,7) (p=0,03). Gestantes con AFP $>P_{95}$: OR 9,46 (IC95%: 1,7-52,48) (p=0,01).
- Muerte fetal ≥ 24 semanas entre 2006 y 2013: OR 1,89 (IC95%: 1,21-2,95) (p=0,00). Gestantes con AFP $>P_{95}$: OR 3,39 (IC95%: 1,47-7,82) (p=0,00).
- Cesárea: OR 1,39 (IC95%: 1,03-1,87) (p=0,03).
- Ingreso en UCIN: OR 1,71 (IC95%: 1,24-2,37) (p=0,00). Gestantes con AFP $>P_{95}$: OR 2,75 (IC95%: 1,56-4,86) (p=0,00).
- RNPT: OR 2,15 (IC95%: 1,46-3,17) (p=0,00).
- CIR: OR 2,21 (IC95%: 1,16-4,24) (p=0,02). Las gestantes con AFP $>P_{95}$: OR 7,53 (IC95%: 2,61-21,72) (p=0,00).

5.2.13. Influencia de la TN fetal

En relación con la TN fetal, tabla 21 (pag. 76), la elevación de sus valores se asoció con mayor riesgo de:

- Diabetes gestacional: OR 2,32 (IC95%: 1,22-4,39) (p=0,01). Gestantes con TN $>P_{95}$: OR 2,16 (IC95%: 1,08-4,3) (p=0,03).
- Cesárea: gestantes con TN $>P_{95}$: OR 1,75 (IC95%: 1,04-2,96) (p=0,04).
- RCP neonatal: OR 2,06 (IC95%: 1,17-3,63) (p=0,01).
- RNPT: gestantes con TN $>P_{95}$: OR 3,28 (IC95%: 1,75-6,17) (p=0,00).
- Ingreso en UCIN: gestantes con TN $>P_{95}$: OR 1,7 (IC95%: 0,94-3,09) (p=0,08).

Por el contrario, la disminución de la TN fetal se asoció con mayor riesgo de DPPNI, tanto durante 2011: OR 0,00 (IC95%: 0-0,29)

($p=0,01$) como entre 2006 y 2013: OR 0,05 (IC95%: 0-0,4) ($p=0,00$). No se registró DPPNI en gestantes con TN $>P_{95}$.

5.2.14. Influencia del uso de suplementos vitamínicos y yodo-fólicos

El uso de suplementos vitamínicos durante la gestación, tabla 22 (pag. 77), disminuyó la proporción de:

- Preeclampsia: del 2,2% ($n=23$) al 1% ($n=10$): OR 0,45 (IC95%: 0,21-0,95) ($p=0,04$).
- Muerte fetal ≥ 24 semanas entre 2006 y 2013: del 4,6% ($n=51$) al 2,3% ($n=24$): OR 0,49 (IC95% 0,3-0,8) ($p=0,00$).

Por su parte, el uso de suplementos yodo-fólicos, tabla 23 (pag. 78), se asoció con un incremento de la proporción de preeclampsia del 0,9% ($n=10$) al 2,4% ($n=23$): OR 2,56 (IC95% 1,21-5,42) ($p=0,01$).

5.3. Descripción multivariante

5.3.1. Predicción del riesgo de DPPNI

Para predecir el riesgo de DPPNI mediante un modelo multivariante, se ingresaron en dicho modelo las variables relacionadas por el estudio univariante durante 2011. Dicho modelo identificó como variables asociadas significativa e independientemente al riesgo de DPPNI (ABC: 0,817 IC95% 0,676-0,958, figura 1, pag. 79):

- HTA previa: aOR 19,8 (IC95% 2,11-185,4) ($p=0,00$)
- TN fetal: aOR 0,003 (IC95% 0-0,24) ($p=0,00$)

El árbol de clasificación correspondiente a dicho modelo (figura 2, pag. 80) muestra una tasa de DPPNI de 0,4% ($n=8$) que sube al 4,8% ($n=1$) en gestantes con HTA previa.

Posteriormente y con el fin de incrementar la capacidad predictiva, se incluyeron todos los DPPNI registrados entre 2006 y 2013. El nuevo modelo identificó las variables:

- HTA previa: aOR 16 (IC95% 3,14-81,7) (p=0,00)
- TN fetal: aOR 0,041 (IC95% 0,00-0,31) (p=0,00)
- fβ-hCG <P₅: aOR 3,8 (IC95% 1,22-12,05) (p=0,02)
- Tabaquismo: aOR 3,5 (IC95% 1,58-7,8) (p=0,00)
- Nuliparidad: aOR 6,3 (IC95% 1,74-22,81) (p=0,00)

En dicho modelo el ABC se vio incrementada hasta 0,835 (IC95% 0,770-0,901, figura 1, pag. 79). A partir de la ecuación de regresión de dicho modelo se derivó la fórmula:

"puntuación = 1,35 (si fβ-hCG <P₅ ó 0,4 MoM) + 2,77 (si HTA previa) + 1,25 (si tabaquismo) + 1,84 (si nuliparidad) - 3,19 X TN (MoM)",

La tabla 3 (pag.31) muestra la utilidad predictiva de los distintos puntos de corte derivados de la aplicación de la fórmula anterior sobre la población estudiada durante 2011 como reflejo de la prevalencia real de DPPNI registrada en dicho año.

TABLA 3: PREDICCIÓN DEL RIESGO DE DPPNI

Puntuación	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
-4	100	1,3	0,39	100
-3	100	9	0,43	100
-2	100	29,4	0,55	100
-1	100	50,8	0,79	100
0	57,1	80,9	1,16	99,79
1	28,6	94,4	2,15	99,80
2	14,3	99,6	12,5	98,66

ABREVIATURAS: DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

5.3.2. Predicción del riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas

Para predecir el riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas mediante un modelo multivariante, se ingresaron en dicho modelo las variables relacionadas por el estudio univariante durante 2011. Dicho modelo identificó como variables significativa e independientemente asociadas al riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas (ABC: 0,713 IC95% 0,480-0,947) (figura 3, pag. 81):

- Edad <20 años: aOR 17,03 (IC95% 1,43-203,06) (p=0,03)
- AFP >P₉₅: aOR 9,25 (IC95% 1,63-52,53) (p=0,01)

El árbol de clasificación correspondiente a dichas variables (figura 4, pag. 82) muestra una tasa global de muerte fetal ≥ 24 semanas de 0,3% (n=7) que sube en gestantes con AFP >P₉₅ al 2,6% (n=2). En éstas últimas, la edad <20 años incrementa la tasa del 1,4% (n=1) al 50% (n=1).

Posteriormente y con el fin de incrementar la capacidad predictiva, se incluyeron todos los casos de muerte fetal ≥ 24 semanas registrados entre 2006 y 2013. El nuevo modelo identificó con un ABC 0,695 (IC95% 0,626-0,764, figura 3, pag. 81):

- AFP >P₉₅: aOR 2,64 (IC95% 1,09-6,36) (p=0,03)
- IMC: aOR 1,06 (IC95% 1-1,12) (p=0,04)
- Nuliparidad: aOR 2,3 (IC95% 1,08-4,92) (p=0,03)
- Concepción asistida: aOR 2,57 (IC95% 1,02-6,5) (p=0,04)
- Uso de suplementos vitamínicos: aOR 0,48 (IC95% 0,25-0,9) (p=0,02)

A partir de la ecuación de regresión de dicho modelo se derivó la fórmula:

"puntuación = 0,06 x IMC + 0,83 (si nulípara) + 0,94 (si concepción asistida) + 0,97 (si AFP >P₉₅) - 0,75 (si utilizó suplementos vitamínicos)",

En la tabla 4 (pag. 33) se recoge la utilidad predictiva de los distintos puntos de corte derivada de la aplicación de la fórmula sobre la población estudiada durante 2011 como reflejo de la prevalencia real de muerte fetal ≥ 24 semanas registrada en dicho año.

TABLA 4: PREDICCIÓN DEL RIESGO DE MUERTE FETAL ≥ 24 SEMANAS				
Puntuación	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,5	100	3,7	0,4	100
1	100	16,8	0,47	100
2	66,7	63,9	0,72	98,79
2,5	50	89,6	1,86	99,79
3	50	96,2	4,91	99,79
3,5	16,7	98,9	5,55	99,66

ABREVIATURAS: S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

5.3.3. Predicción del riesgo de preeclampsia

Para analizar el riesgo de desarrollar preeclampsia, se ingresaron en un modelo multivariante las variables maternas: IMC, raza, HTA previa, uso de suplementos vitamínicos y yodo-fólicos. El modelo definitivo identificó como variables significativa e independientemente asociadas al riesgo de preeclampsia (ABC: 0,636; IC95% 0,540-0,731, figura 5, pag. 83):

- HTA previa: aOR 6,28 (IC95% 1,38-28,54) (p=0,02)
- Uso de suplementos yodo-fólicos: aOR 2,7 (IC95% 1,24-5,88) (p=0,01)

El árbol de clasificación correspondiente a dichas variables (figura 6, pag. 84) muestra una tasa de preeclampsia de 1,6% (n=33) que sube en mujeres con HTA previa (9,5%; n=2). En gestantes previamente normotensas el uso de suplementos yodo-fólicos incrementa la tasa hasta el 2,3% (n=22) mientras que la no utilización hace disminuir la tasa hasta el 0,9% (n=9).

5.3.4. Predicción del riesgo de diabetes gestacional

Para analizar el riesgo de diabetes gestacional se ingresaron en un modelo multivariante las variables maternas: edad, IMC, IMC >25 kg/m², antecedente de fetos muertos <24 y ≥24 semanas, TN y TN >P₉₅ fetales. El modelo definitivo identificó como variables asociadas significativa e independientemente al riesgo de desarrollar diabetes gestacional (ABC: 0,693; IC95% 0,646-0,741; figura 7, pag. 85):

- Edad materna: aOR 1,08 (IC95% 1,03-1,13) (p=0,00)
- IMC materno: aOR 1,1 (IC95% 1,06-1,14) (p=0,00)
- TN fetal: aOR 2,43 (IC95% 1,22-4,83) (p=0,01)

El árbol de clasificación correspondiente a dichas variables (figura 8, pag. 86) muestra una tasa de diabetes gestacional del 6,5% (n=129) que sube al 11,3% (n=63) si IMC >25,513 kg/m² y hasta 17,2% (n=35) si además TN >0,927 MoM. En las gestantes con un IMC comprendido entre 20,859 y 25,513 kg/m², una edad >30,6 años incrementó la tasa de 2,2% (n=7) al 6,7% (n=51). Finalmente, en gestantes con IMC <20,859 kg/m², la edad >36,7 años subió la tasa de 2,2% (n=8) al 7,5% (n=5).

5.3.5. Predicción del riesgo de RPMPT

Para analizar el riesgo de RPMPT, se ingresaron en un modelo multivariante las variables maternas: antecedente de fetos muertos <24 semanas y AFP. El modelo definitivo identificó como única variable asociada significativamente al riesgo de RPMPT (ABC: 0,639; IC95% 0,555-0,724; figura 9, pag. 87):

- AFP: aOR 1,97 (IC95% 1,2-3,23) (p=0,00)

El árbol de clasificación que incluyó, además, la variable antecedente de fetos muertos <24 semanas por su significación estadística en el univariante (figura 10, pag. 87), muestra una tasa global de RPMPT de

3,4% (n=69). La AFP >0,99 MoM incrementa la tasa del 1,6% (n=10) al 4,2% (n=59) y si además está presente el antecedente de fetos muertos <24 semanas, dicha tasa asciende hasta el 6,3% (n=20).

5.3.6. Predicción del riesgo de cesárea

Para analizar el riesgo de precisar cesárea se ingresaron en un modelo multivariante las variables maternas relacionadas en el univariante: edad, edad >35 años, nuliparidad, IMC, IMC >25 kg/m², HTA previa, concepción asistida, AFP y TN fetal >P₉₅. El modelo definitivo identificó como variables significativa e independientemente asociadas al riesgo de precisar cesárea (ABC: 0,630; IC95% 0,596-0,664) (figura 11, pag. 88):

- Edad materna: aOR 1,07 (IC95% 1,04-1,1) (p=0,00)
- IMC materno: aOR 1,07 (IC95% 1,04-1,1) (p=0,00)
- Nuliparidad: aOR 1,87 (IC95% 1,42-2,47) (p=0,00)

El árbol de clasificación integrado por dichas variables (figura 13, pag. 89), muestra una tasa global de cesáreas de 15,8% (n=321) que disminuye si edad materna <25,8 años (6,4%; n=13) o en multíparas de 25,8 a 38,3 años con IMC ≤22,56 kg/m² (6,1%; n=14) y por el contrario aumenta hasta el 14,8% (n=65) si en estas últimas el IMC es >22,56 kg/m². La tasa de cesáreas también aumenta en nulíparas >38,3 años (33,7%; n=29) y en nulíparas de 25,8-38,3 años con HTA previa (57,1%; n=4).

5.3.7. Predicción del riesgo de RCP neonatal

Para analizar el riesgo de precisar RCP neonatal se ingresaron en un modelo multivariante las variables edad materna, nuliparidad y TN fetal. El modelo definitivo identificó como variables asociadas significativa e independientemente al riesgo de precisar RCP (ABC: 0,602; IC95% 0,559-0,646) (figura 12, pag. 88):

- Edad materna: aOR 1,06 (IC95% 1,02-1,09) (p=0,00)
- Nuliparidad: aOR 1,89 (IC95% 1,32-2,72) (p=0,00)
- TN fetal: aOR 2,09 (IC95% 1,183-3,7) (p=0,01)

El árbol de clasificación integrado por dichas variables (figura 14, pag. 90) muestra una tasa global de RCP neonatal de 9,4% (n=191) que disminuyó en multíparas (6,8%; n=56) y en nulíparas <28,8 años con TN $\leq 0,859$ MoM (2,5%; n=4). Por el contrario, aumentó en multíparas con TN $> 0,859$ MoM (10,4%; n=30), en nulíparas <28,8 años con TN $> 0,859$ MoM (11,3%; n=18) y en nulíparas >36,7 años (18,1%; n=30).

5.3.8. Predicción del riesgo de precisar ingreso en UCIN

Para analizar el riesgo de precisar ingreso en UCIN se introdujeron en el modelo las variables maternas: PAPP-A, PAPP-A $< P_{95}$, f β -hCG, AFP, AFP $> P_{95}$ y TN fetal $> P_{95}$. El modelo definitivo identificó como variables significativa e independientemente asociadas al riesgo del RN de ingresar en UCIN (ABC: 0,570 IC95% 0,521-0,623) (figura 15, pag. 91):

- PAPP-A $< P_{95}$: aOR 2,67 (IC95% 1,34-5,31) (p=0,00)
- AFP: aOR 1,7 (IC95% 1,22-2,39) (p=0,00)
- TN $> P_{95}$: aOR 2,45 (IC95% 1,26-4,74) (p=0,08)

El árbol de clasificación (figura 17, pag. 92), en el que se incluyó la f β -hCG materna por su significación estadística en el estudio univariante, muestra una tasa global de ingreso en UCIN del 11,4% (n=211) que disminuye si AFP $\leq 1,65$ MoM (9,3%; n=130) y aumenta si AFP $> 1,65$ MoM (17,7%; n=81), llegando a 30,1% (n=28) si, además, f β -hCG $\leq 0,62$ MoM. Finalmente, en el grupo de f β -hCG $> 0,62$ MoM, una PAPP-A $\leq 1,278$ MoM incrementó la tasa del 5,9% (n=6) al 17,9% (n=47).

5.3.9. Predicción del riesgo de RNPT

Para analizar el riesgo de RNPT se ingresaron en un modelo multivariante las variables maternas: IMC, antecedente de feto muerto <24 semanas, f β -hCG, AFP y TN fetal >P₉₅. El modelo definitivo identificó como variables significativa e independientemente asociadas al riesgo de RNPT (ABC: 0,573; IC95% 0,522-0,624, figura 16, pag. 91):

- Antecedente de feto muerto <24 semanas: aOR 1,75 (IC95% 1,07-2,87) (p=0,02)
- f β -hCG: aOR 0,62 (IC95% 0,41-0,93) (p=0,02)
- AFP: aOR 2,20 (IC95% 1,48-3,27) (p=0,00)
- TN >P₉₅: aOR 4,86 (IC95% 2,43-9,72) (p=0,00)

El árbol de clasificación integrado por dichas variables (figura 18, pag. 93) muestra una tasa global de RNPT de 6,4% (n=131) que sube en las gestaciones que asocian AFP >1,65 MoM con antecedente de feto muerto <24 semanas (15,4%; n=21) o en aquellas en las que se asocia AFP \leq 1,65 MoM con TN >P₉₅ y antecedente de feto muerto <24 semanas (25%; n=5). La tasa baja si AFP \leq 1,65 MoM y no existe antecedente de feto muerto <24 semanas (4%; n=44) y más si las anteriores condiciones se asocian con TN \leq P₉₅ (3,7%; n=39).

5.3.10. Predicción del riesgo de CIR

Para analizar el riesgo de CIR, se ingresaron en un modelo multivariante las variables maternas: HTA previa, tabaquismo, AFP y AFP >P₉₅. El modelo definitivo identificó como variables significativa e independientemente asociadas al riesgo de CIR (ABC: 0,753; IC95% 0,627-0,878, figura 19, pag. 94):

- HTA previa: aOR 12,23 (IC95% 2,33-64,2) (p=0,00)
- Tabaquismo: aOR 4,39 (IC95% 1,66-11,55) (p=0,00)
- AFP >P₉₅: aOR 6,89 (IC95% 2,29-20,73) (p=0,00)

El árbol de clasificación correspondiente a dichas variables (figura 20, pag. 95) muestra una tasa global de CIR de 1,3% (n=26) que sube si $AFP > P_{95}$ (6,6%; n=5) y hasta el 17,4% (n=4) si además existe antecedente de tabaquismo. La tasa baja si $AFP \leq P_{95}$ (1,1%; n=21), pero dentro de ese grupo, la HTA previa condiciona un incremento hasta el 11,1% (n=2).

6. DISCUSIÓN

En relación al riesgo de las gestantes de sufrir DPPNI, el presente trabajo demuestra que la HTA previa, la β -hCG $<P_5$, la disminución de TN fetal, la nuliparidad y/o el tabaquismo lo incrementaron. Según el modelo de puntuación predictiva derivado de nuestros resultados, para una prevalencia de DPPNI del 0,4%, el punto de corte -1 duplica la posibilidad de predecir el DPPNI (VPP 0,79%) con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50,8%. El valor 2 multiplica por 32 la posibilidad de predecir el DPPNI (VPP 12,5%) con una sensibilidad del 14,3% y una especificidad del 99,6%. Existen numerosos trabajos donde se señala la relación entre HTA materna previa a la gestación y DPPNI. Madi J.M. y col. (53) describen la relación de la HTA previa no sólo con el DPPNI sino con mayor tasa de cesáreas, RNPT, RNPEG e ingreso en UCIN. Vigil-De Gracia P. y col. (71) describen una tasa de DPPNI del 8,4% en gestantes con HTA previa. Williams M.A. y col. (72) encontraron tres veces más DPPNI en gestantes con HTA previa y Gilbert W. M. y col. (73) dos veces más. La asociación de una β -hCG materna $<P_5$ con el DPPNI no pudo ser puesta de manifiesto por Yaron Y. y col. (74) en su trabajo. En la literatura tampoco hemos encontrado trabajos que relacionen la TN con el riesgo de DPPNI. En cuanto a la nuliparidad, mientras que nuestros datos la asocian al riesgo de DPPNI, Ananth C.V. y col. (75) describen un incremento del riesgo paralelo a la paridad pero sólo hasta los 30 años. Finalmente la relación del tabaquismo con el DPPNI ha sido puesta de manifiesto por Ananth C.V. y col. (76), al igual que por Kitsantas P. y col. (77).

En relación con el riesgo de muerte fetal a partir de las 24 semanas de gestación, el presente trabajo demuestra que el incremento de IMC, la nuliparidad, la concepción asistida y la AFP $>P_{95}$ maternos lo aumentaron, mientras que el uso de suplementos vitamínicos lo disminuyó. Según el modelo de puntuación predictiva derivado de nuestros resultados, para una prevalencia global del 0,3%, el valor 2 como punto de corte duplica la posibilidad de predecir la muerte fetal ≥ 24 semanas (VPP 0,72%) con una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 63,9%. El valor 3,5 como

punto de corte multiplica por 14 dicha posibilidad de predicción (VPP 5,55%) con una sensibilidad del 16,7% y una especificidad del 98,9%. En relación al IMC, Flenady V. y col. (78) encontraron que los mayores factores de riesgo modificables en la muerte fetal ≥ 24 semanas eran el sobrepeso y la obesidad materna. También Stephansson O. y col. (79) hallaron que un IMC ≥ 25 kg/m² duplicaba el riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas. Sebire N.J. y col. (51) y Gardosi J. y col. (80) encuentran un incremento de 1,6 veces en el riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas para las gestantes con IMC ≥ 35 kg/m². La nuliparidad también fue asociada a la muerte fetal ≥ 24 semanas por el Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group (68) y por Luque-Fernández M.A. y col. (81). En cuanto a la influencia de la concepción asistida en la muerte fetal ≥ 24 semanas, Wisborg K. y col. (82) encontraron que la fecundación in vitro y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides incrementaban su tasa. Chaveeva P. y col. (57) describen la misma relación con las técnicas de inducción de la ovulación. En relación con el papel de la AFP, Smith G.C. y col. (83) describen una asociación lineal con el riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas. Huang T. y col. (84) y Mizejewski G.J. y col. (85) también asocian la AFP $>P_{95}$ con el riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas. Chandra S. y col. (35) y Waller D.K. y col. (38) demuestran la asociación entre riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas y AFP $\geq 2,00$ MoM y $\geq 2,5$ MoM respectivamente. Finalmente, en nuestro trabajo, el uso de suplementos vitamínicos resultó protector frente a la muerte fetal ≥ 24 semanas; esto concuerda con lo hallado por Shankar A.H. y col. (59) en el Grupo de Estudio SUMMIT donde observaron una disminución del 11% de la muerte fetal ≥ 24 semanas combinada con la neonatal en mujeres suplementadas con vitaminas frente a las que sólo tomaban yodo-fólico.

En relación con el riesgo de preeclampsia, nuestro trabajo demuestra cómo la HTA previa y/o el uso de suplementos yodo-fólicos lo incrementan. La tasa global del 1,6% aumentó hasta el 9,5% en mujeres con HTA previa. La relación entre preeclampsia e HTA previa está descrita anteriormente por Poon L.C. y col. (86) y Goetzinger K.R. y col. (87) quienes amplían esta asociación incluyendo además la diabetes previa, el IMC >25 kg/m², la raza afroamericana y la PAPP-A $<P_{10}$ como variables

relacionadas con preeclampsia. Finalmente, por su parte, Scazzocchio E. y col. (88) asocian también preeclampsia con HTA previa y además PAPP-A, β -hCG y doppler de arteria uterina. Frente a autores como Ray J.G. y col. (69) que han asociado la deficiencia de folatos con el desarrollo de preeclampsia, nuestro trabajo muestra que el uso de tales suplementos en gestantes normotensas incrementa la tasa de preeclampsia del 0,9% al 2,3%. En este mismo sentido, Li Z. y col. (58) describen la asociación entre el uso de ácido fólico y el desarrollo de preeclampsia.

En relación al riesgo de diabetes gestacional, el presente trabajo demuestra que la edad materna, el IMC y/o los valores incrementados de TN fetal lo aumentan. La tasa global de diabetes gestacional del 6,5% sube al 11,3% si $IMC > 25,513 \text{ kg/m}^2$ y hasta 17,2% si asocian $TN > 0,927 \text{ MoM}$. En las gestantes con IMC de 20,859 a $25,513 \text{ kg/m}^2$, una edad $> 30,6$ años incrementó la tasa de 2,2 a 6,7%. Finalmente, en las gestantes con $IMC < 20,859 \text{ kg/m}^2$, una edad $> 36,7$ años subió la tasa de 2,2 a 7,5%. Khalil A. y col. (62) y Cleary-Goldman J. y col. (50) ya asocian una edad materna > 40 años con mayor riesgo de diabetes gestacional. McMahon M.J. y col. (89) encuentran mayor riesgo en gestantes > 35 años y peso $> 65 \text{ Kg}$. Husslein H. y col. (90) encuentran que las mujeres con diabetes gestacional son significativamente mayores (34,2 vs 32,3 años), al igual que Lovati E. y col. (91) quienes también hallan edades significativamente mayores en la diabéticas gestacionales. En cuanto a la asociación entre TN y desarrollo de diabetes gestacional, Sheizaf B. y col. (49) describen un mayor riesgo de diabetes gestacional con el incremento de TN fetal.

En relación con el riesgo de RPMPT, nuestro trabajo demuestra que el incremento de AFP y/o el antecedente de muerte fetal < 24 semanas lo aumentan. Para una tasa global de RPMPT de 3,4%, la $AFP > 0,99 \text{ MoM}$ incrementa dicha tasa del 1,6 al 4,2%; en estas gestantes, el antecedente de muerte fetal < 24 semanas la vuelve a elevar hasta el 6,3%. Chandra S. y col. (35) describen mayor RPMPT en gestantes con $AFP \geq 2,00 \text{ MoM}$. En relación con la influencia de la muerte fetal < 24 semanas en

gestaciones previas, Al Riyami N. y col. (92) encuentran tal antecedente como segundo factor más influyente sobre la RPMPT en RNPT <26 semanas y Weintraub A.Y. y col. (56) asocian el antecedente de feto muerto <22 semanas con la RPMPT.

En relación al riesgo de precisar cesárea, nuestro trabajo demuestra que la añosidad, el incremento de IMC materno y/o la nuliparidad lo aumentan. Para una tasa global del 15,8%, el 33,7% de las >38,3 años y primigestas precisó cesárea. Estos hallazgos coinciden con los hallados por Khalil A. y col. (62), Kenny L.C. y col. (93) y Karabulut A. y col. (94), quienes también encuentran mayor riesgo de cesárea en gestantes añosas. En relación a la influencia del IMC materno, en multíparas de 25,8 a 38,3 años, el IMC $\leq 22,56$ kg/m² disminuyó la tasa de cesáreas al 6,1% mientras que el IMC $> 22,56$ kg/m² la incrementó al 14,8%. Estos resultados coinciden con los de Syngelaki A. y col. (95), Vinayagam D. y col. (96) y Hollowell J. y col. (97), que describen incremento de la tasa de cesáreas en las gestantes con mayor IMC. Finalmente, nuestro trabajo mostró un incremento en la tasa de cesáreas hasta el 33,7% en nulíparas >38,3 años; en este mismo sentido Kalogiannidis I. y col. (54) encontraron que la nuliparidad incrementó la tasa de cesáreas del 33,7 al 55,1% en gestantes ≥ 35 años.

En relación con el riesgo de precisar RCP neonatal, nuestro trabajo demuestra que la añosidad, la nuliparidad y/o los valores elevados de TN fetal lo incrementan. Nuestra tasa global de RCP neonatal del 9,4% se vio incrementada hasta el 18,1% en nulíparas >36,7 años. En este sentido, Straube S. y col. (98) encontraron menor APGAR a los 5' en las gestantes >35 años y en aquellas sin hijos vivos previos; Kalogiannidis I. y col. (54) también encuentran peor APGAR a 1' y 5' en nulíparas ≥ 35 años. Por el contrario, Andrejevic A. y col. describen cómo empeora la puntuación del APGAR a medida que se incrementa la paridad (99). Finalmente, nuestro trabajo demuestra una influencia de la TN fetal no descrita previamente en la literatura, apreciándose cómo una TN $> 0,859$ MoM incrementó la

tasa de RCP del 4,8 al 10,4% en múltiparas de cualquier edad y del 2,5 al 11,3% en nulíparas <28,8 años.

En relación al riesgo de que el RN pueda precisar ingreso en UCIN, nuestro trabajo demuestra que la AFP elevada, la PAPP-A <P₅ y/o la TN fetal >P₉₅ lo incrementan. Considerando además por su significación estadística la fβ-hCG materna, el 11,4% global de ingresos en UCIN ascendió al 17,7% si AFP materna >1,65 MoM y al 30,1% si además fβ-hCG ≤0,62 MoM. La AFP ≥2,0 MoM fue asociada también a un mayor riesgo de ingreso en UCIN por Wax JR. y col. (100), pero en este trabajo y a diferencia de nuestros resultados, fue el incremento de fβ-hCG ≥2,0 MoM el que también se asoció con mayor riesgo de ingreso en UCIN. En nuestro trabajo, dentro del grupo con fβ-hCG >0,62 MoM, una PAPP-A ≤1,278 MoM incrementó la tasa de ingresos del 5,9 al 17,9%. Kirkegaard I. y col. (101) también pusieron de manifiesto la asociación entre una PAPP-A baja (<0,4 MoM) y el riesgo de ingreso en UCIN. Finalmente, no hemos encontrado trabajos que hayan relacionado previamente la TN fetal con el riesgo de ingresar en UCIN.

En relación con el riesgo de RNPT, nuestro trabajo demuestra que una AFP elevada, una TN fetal >P₉₅, el antecedente de muerte fetal <24 semanas y/o una fβ-hCG disminuida lo incrementan. La tasa de RNPT de 6,4% aumenta hasta el 15,4% en gestaciones con antecedente de muerte fetal <24 semanas y AFP >1,65 MoM; a este respecto Jelliffe-Pawlowski L. y col. (102) asocian AFP ≥P₉₅ con RNPT y Smith G. y col. (103) relacionan AFP ≥1,7 MoM con RNPT; en otro trabajo Smith G. y col. encuentran relación entre el incremento de AFP y RNPT (67). Resulta llamativo el papel de la TN >P₉₅ en el grupo con antecedente de muerte fetal <24 semanas y AFP ≤1,65 MoM elevando la tasa del 4,8 al 25%; Krantz D. y col. (27) demostraron esta asociación entre TN >P₉₉ y RNPT <34 semanas. También Reynders C.S. y col. (41) encuentran que los fetos con TN ≥3mm tienen aumentado el riesgo de RNPT. Finalmente, nuestro trabajo muestra un efecto protector de la fβ-hCG frente al riesgo de RNPT. En este sentido Ranta J.K. y col. (104) describen una fβ-hCG significativamente inferior en RNPT.

Finalmente y en relación con el riesgo de CIR, el presente trabajo demuestra que la AFP $>P_{95}$, la HTA previa y/o el tabaquismo lo incrementan. La tasa global de CIR del 1,3% aumentó hasta el 6,6% en gestantes con AFP $>P_{95}$. Figueras F. y col. (105), Mizejewski G.J. y col. (85) y Gagnon A. y col. (106) ya publicaron con anterioridad la asociación existente entre la elevación de AFP y el CIR. En nuestro trabajo, la HTA previa incrementó el riesgo de CIR del 1 al 11,1% en las gestantes con AFP $\leq P_{95}$. En relación con ello, Gilbert W.M. y col. (73) ya demuestran la relación entre HTA previa, CIR, RNPT, DPPNI y RNPEG. En relación a la influencia del tabaco, nuestro trabajo mostró que, en gestantes con AFP $>P_{95}$, el tabaquismo incrementó la tasa de CIR del 1,9 hasta el 17,4%. Campbell M.K. y col. (107) describen el tabaco como el principal factor asociado al CIR. Hammoud A.O. y col. (52) demuestran un incremento de CIR del 5,7 al 15,8% en fumadoras de >10 cigarrillos/día. Cnattingius S. y col. (108) también señalan la asociación entre tabaquismo y CIR.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo se ha centrado en la predicción prenatal del DPPNI y la muerte fetal ≥ 24 semanas. La inclusión en el grupo de estudio correspondiente a 2011 de los casos registrados entre 2006 y 2013 permitió desarrollar sistemas de puntuación predictivos basados en los modelos de regresión logística multivariante. En relación con ello:

- La aplicación de la misma metodología al resto de complicaciones (preeclampsia, diabetes gestacional, RPMPT, necesidad de cesárea, RCP neonatal, ingreso en UCIN del recién nacido, RNPT y CIR) derivaría un volumen de resultados tal que excedería el planteamiento del presente trabajo y aconsejaría el estudio de cada una de dichas complicaciones de forma individualizada.
- En relación con la eclampsia, se registraron únicamente dos casos durante el periodo de estudio correspondiente al año 2011, no permitiendo dicha circunstancia obtener conclusiones con significación estadística

8. CONCLUSIONES

- 8.1. El riesgo de DPPNI se incrementa por: la HTA previa, el tabaquismo, la nuliparidad, una $f\beta$ -hCG $<P_5$ y/o una TN fetal disminuida. Un sistema de puntuación basado en las variables anteriores permite identificar prenatalmente a gestantes con un riesgo 32 veces superior al de la población general.
- 8.2. El riesgo de muerte fetal ≥ 24 semanas se incrementa por: una AFP $>P_{95}$, el aumento de IMC materno, la nuliparidad, la concepción asistida y la no suplementación vitamínica. Un sistema de puntuación basado en las anteriores variables permite identificar prenatalmente a gestantes con un riesgo 14 veces superior al de la población general.
- 8.3. El riesgo de preeclampsia se incrementa por: la HTA previa y/o el uso de suplementos yodo-fólicos.
- 8.4. El riesgo de diabetes gestacional se incrementa por: el aumento de edad e IMC maternos y/o la TN fetal.
- 8.5. El riesgo de RPMPT se incrementa por la elevación de AFP materna.
- 8.6. El riesgo de cesárea se incrementa por: la nuliparidad y/o la elevación de la edad e IMC maternos.
- 8.7. El riesgo de precisar RCP neonatal se incrementa por: la nuliparidad y/o el aumento de edad materna y TN fetal.
- 8.8. El riesgo de precisar ingreso en UCIN se incrementa por: la elevación de AFP materna, la PAPP-A $<P_5$ y/o la TN fetal $>P_{95}$.
- 8.9. El riesgo de RNPT se incrementa por: el antecedente de fetos muertos <24 semanas, la elevación de la AFP, la TN fetal $>P_{95}$ y/o la $f\beta$ -hCG disminuida.

8.10. El riesgo de CIR se incrementa por: la HTA previa, el tabaquismo y/o la AFP >P₉₅.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(5):493-502.
- (2) Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(6):529-535.
- (3) Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004; 131(5):1187-1194.
- (4) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1446-1451.
- (5) Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5):1052-1061.
- (6) Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(5):387-402.
- (7) Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; 2(7770):197-199.
- (8) Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal

chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(7):886-894.

- (9) Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, Jick H et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(2):291-297.
- (10) Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7(9):623-630.
- (11) Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297(6653):883-887.
- (12) Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118(2):223-236.
- (13) 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.
- (14) Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Malone FD, Ball RH et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5):1192-1199.
- (15) Benacerraf BR, Frigoletto FD, Jr., Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153(1):49-52.
- (16) Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336(8723):1133.

- (17) Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352(9125):343-346.
- (18) Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304(6831):867-869.
- (19) Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(4):231-237.
- (20) Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994; 39(4):249-256.
- (21) van Ravenswaaij R, Tesselaar-van der Goot M, de Wolf S, Leeuwen-Spruijt M, Visser GH, Schielen PC. First-trimester serum PAPP-A and fbeta-hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2011; 31(1):50-57.
- (22) Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5):637-643.
- (23) Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28(1):7-10.
- (24) Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of

- small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(1):15-19.
- (25) Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(2):147-152.
- (26) Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):30-36.
- (27) Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1452-1458.
- (28) 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.
- (29) Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107(10):1265-1270.
- (30) Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):949-953.
- (31) Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and

- subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4):834-838.
- (32) Killam WP, Miller RC, Seeds JW. Extremely high maternal serum alpha-fetoprotein levels at second-trimester screening. *Obstet Gynecol* 1991; 78(2):257-261.
- (33) Konchak PS, Bernstein IM, Capeless EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(4):1115-1119.
- (34) Berkeley AS, Killackey MA, Cederqvist LL. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels associated with breakdown in fetal-maternal-placental barrier. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146(7):859-861.
- (35) Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den HM. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(3):775-781.
- (36) Dehghani-Firouzabadi R, Tayebi N, Ghasemi N, Tahmasbi Z. The association between second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein in 14-22 weeks and adverse pregnancy outcome. *Acta Med Iran* 2010; 48(4):234-238.
- (37) Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000; 20(8):652-656.
- (38) Waller DK, Lustig LS, Smith AH, Hook EB. Alpha-fetoprotein: a biomarker for pregnancy outcome. *Epidemiology* 1993; 4(5):471-476.
- (39) Baschat AA, Harman CR, Farid G, Chodirker BN, Evans JA. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstet Gynecol* 2002; 99(4):531-536.

-
- (40) Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Norgaard-Pedersen B et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome(1). *Obstet Gynecol* 2001; 97(2):277-282.
- (41) Reynders CS, Pauker SP, Benacerraf BR. First trimester isolated fetal nuchal lucency: significance and outcome. *J Ultrasound Med* 1997; 16(2):101-105.
- (42) Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1):9-17.
- (43) Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1):45-67.
- (44) Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2):102-105.
- (45) Westin M, Saltvedt S, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(2):150-158.
- (46) Leipold H, Worda C, Ozbal A, Husslein P, Krampfl E. First-trimester nuchal translucency screening in pregnant women who subsequently developed gestational diabetes. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12(7):529-532.
- (47) Kelekci S, Yilmaz B, Savan K, Sonmez S. Can increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy predict gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25(6):579-582.
- (48) Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, Montcharmont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased

- nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22(5):345-349.
- (49) Sheizaf B, Sheiner E, Fink M, HersHKovitz R, Mazor M, Wiznitzer A. A significant linear association exists between nuchal translucency thickness and adverse perinatal outcome in euploid fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(6):479-484.
- (50) Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1):983-990.
- (51) Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(8):1175-1182.
- (52) Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(6):1856-1862.
- (53) Madi JM, Araujo BF, Zatti H, Rombaldi RL, Madi SR, de Zorzi P et al. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31(3):350-356.
- (54) Kalogiannidis I, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Masoura S, Goutzioulis A, Traianos A et al. Parity affects pregnancy outcomes in women 35 and older. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(2):146-149.
- (55) Black M, Shetty A, Bhattacharya S. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy. *BJOG* 2008; 115(2):269-274.
- (56) Weintraub AY, Sergienko R, Harlev A, Holcberg G, Mazor M, Wiznitzer A et al. An initial miscarriage is associated with adverse pregnancy outcomes in the following pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3):286-5.

-
- (57) Chaveeva P, Carbone IF, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Contribution of method of conception on pregnancy outcome after the 11-13 weeks scan. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30(1):9-22.
- (58) Li Z, Ye R, Zhang L, Li H, Liu J, Ren A. Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 2013; 61(4):873-879.
- (59) Shankar AH, Jahari AB, Sebayang SK, Aditiawarman, Apriatni M, Harefa B et al. Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia: a double-blind cluster-randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9608):215-227.
- (60) Kirz DS, Dorchester W, Freeman RK. Advanced maternal age: the mature gravida. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(1):7-12.
- (61) Edge V, Laros RK, Jr. Pregnancy outcome in nulliparous women aged 35 or older. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(6 Pt 1):1881-1884.
- (62) Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013.
- (63) Bernstein IM, Plociennik K, Stahle S, Badger GJ, Secker-Walker R. Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(4):883-886.
- (64) Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338(3):147-152.
- (65) National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1):1691-1712.
- (66) ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol* 2001; 98(1):suppl-85.

-
- (67) Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of spontaneous preterm birth among nulliparous women: a systematic analysis in relation to the degree of prematurity. *Int J Epidemiol* 2006; 35(5):1169-1177.
- (68) Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA* 2011; 306(22):2469-2479.
- (69) Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999; 20(7):519-529.
- (70) Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992; 182(2):501-505.
- (71) Vigil-De Gracia P, Montufar-Rueda C, Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(3):285-293.
- (72) Williams MA, Lieberman E, Mittendorf R, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors for abruptio placentae. *Am J Epidemiol* 1991; 134(9):965-972.
- (73) Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 2007; 52(11):1046-1051.
- (74) Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17(6):352-356.
- (75) Ananth CV, Wilcox AJ, Savitz DA, Bowes WA, Jr., Luther ER. Effect of maternal age and parity on the risk of uteroplacental bleeding disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88(4 Pt 1):511-516.

-
- (76) Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996; 144(9):881-889.
- (77) Kitsantas P, Christopher KE. Smoking and respiratory conditions in pregnancy: associations with adverse pregnancy outcomes. *South Med J* 2013; 106(5):310-315.
- (78) Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Froen JF, Smith GC, Gibbons K et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377(9774):1331-1340.
- (79) Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3):463-469.
- (80) Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346:f108.
- (81) Luque-Fernandez MA, Lone NI, Gutierrez-Garitano I, Bueno-Cavanillas A. Stillbirth risk by maternal socio-economic status and country of origin: a population-based observational study in Spain, 2007-08. *Eur J Public Health* 2012; 22(4):524-529.
- (82) Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study. *Hum Reprod* 2010; 25(5):1312-1316.
- (83) Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG* 2007; 114(6):705-714.
- (84) Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010; 30(5):471-477.

-
- (85) Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232(8):993-1004.
- (86) Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 2010; 24(2):104-110.
- (87) Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn* 2010; 30(12-13):1138-1142.
- (88) Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2012.
- (89) McMahon MJ, Ananth CV, Liston RM. Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes. *J Reprod Med* 1998; 43(4):372-378.
- (90) Husslein H, Lausegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(11):2230-2233.
- (91) Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100(3):340-347.
- (92) Al Riyami N, Al Ruheili I, Al Shezaw F, Al Khabori M. Extreme preterm premature rupture of membranes: risk factors and fetal/maternal outcomes. *Oman Med J* 2013; 28(2):108-111.

-
- (93) Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One* 2013; 8(2):e56583.
- (94) Karabulut A, Ozkan S, Bozkurt AI, Karahan T, Kayan S. Perinatal outcomes and risk factors in adolescent and advanced age pregnancies: comparison with normal reproductive age women. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33(4):346-350.
- (95) Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30(4):250-265.
- (96) Vinayagam D, Chandraharan E. The adverse impact of maternal obesity on intrapartum and perinatal outcomes. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012:939762.
- (97) Hollowell J, Pillas D, Rowe R, Linsell L, Knight M, Brocklehurst P. The impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low risk women: secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study. *BJOG* 2013.
- (98) Straube S, Voigt M, Jorch G, Hallier E, Briese V, Borchardt U. Investigation of the association of Apgar score with maternal socio-economic and biological factors: an analysis of German perinatal statistics. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(2):135-141.
- (99) Andrejevic A, Cvetkovic S, Vitosevic Z, Andrejevic L, Relic G. Multiparity, perinatal morbidity and mortality. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38(1):71-75.
- (100) Wax JR, Lopes AM, Benn PA, Lerer T, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk and association with adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(3):161-164.

-
- (101) Kirkegaard I, Uldbjerg N, Henriksen TB. PAPP-A and free beta-hCG in relation to admission to neonatal intensive care unit and neonatal disease. *Prenat Diagn* 2011; 31(12):1169-1175.
- (102) Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodovich HM et al. Association of Early Preterm Birth with Abnormal Levels of Routinely Collected First and Second Trimester Biomarkers. *Am J Obstet Gynecol* 2013.
- (103) Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1):161-166.
- (104) Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157(1):48-52.
- (105) Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4):288-300.
- (106) Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(10):918-949.
- (107) Campbell MK, Cartier S, Xie B, Kouniakakis G, Huang W, Han V. Determinants of small for gestational age birth at term. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26(6):525-533.
- (108) Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004; 6 Suppl 2:S125-S140.

10. TABLAS Y FIGURAS

TABLA 5: VARIABLES PREDICTORAS CUANTITATIVAS

	N	Media	IC 95%	Error típico	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)	2038 (100%)	32,54	32,32-32,76	0,11	33	16,8	45,3
Peso (kg)	1905 (93,5%)	64,24	63,71-64,77	0,27	62	39,5	141
Talla (cm)	2019 (99,1%)	162,95	162,69-163,21	0,13	163	140	185
IMC (kg/m²)	1897 (93,1%)	24,22	24,03-24,42	0,1	23,32	15,63	48,96
PAPP-A (MoM)	1798 (88,2%)	1,09	1,06-1,12	0,15	0,94	0,10	4,83
Fβ-hCG (MoM)	1800 (88,3%)	1,22	1,19-1,26	0,18	1,02	0,21	6,51
AFP (MoM)	1553 (76,2%)	1,16	1,14-1,18	0,01	1,09	0,41	5,18
TN (MoM)	1804 (88,5%)	0,83	0,82-0,85	0,006	0,81	0,22	3,24

ABREVIATURAS: IMC: índice de masa corporal. PAPP-A: proteína placentaria tipo A asociada al embarazo. Fβ-hCG: subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana. AFP: alfafetoproteína. TN: translucencia nugal fetal. MoM: múltiplos de la mediana.

TABLA 6: VARIABLES PREDICTORAS CUALITATIVAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
Raza	Caucásica	1873	91,9	91,9
	Afroamericana	12	0,6	0,6
	Asiática	13	0,6	0,6
	Latinoamericana	114	5,6	5,6
	Árabe	26	1,3	1,3
Antecedentes maternos	HTA previa	Si	21	1
		No	2017	99
	Tabaquismo	Si	483	23,7
		No	1555	76,3
	Paridad	Nul	1213	59,5
		Mul	825	40,5
	Fetos fallecidos < 24 s	Si	448	22
		No	1590	78
Fetos fallecidos ≥ 24 s	Si	19	0,9	
	No	2019	99,1	
Tipo de concepción	Natural	1946	95,5	
	Asistida	92	4,5	
Uso de suplementos	Vitamínicos	Si	997	48,9
		No	1041	51,1
	Yodo-fólico	Si	971	47,6
		No	1067	52,4

TABLA 7: VARIABLES PREDICTORAS CUANTITATIVAS SEGMENTADAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	
Edad materna (años) N = 2038	<20	44	2,2	2,2	
	20 - 35	1305	64	64	
	>35	689	33,8	33,8	
IMC (kg/m²) N = 1897	<20	201	9,9	10,7	
	20 - 25	1040	51	55,7	
	>25	627	30,8	33,6	
	Valores perdidos	170	8,3		
PAPP-A (MoM) N = 1798	<P ₅	<0,35	79	3,9	4,4
	P ₅ -P ₉₅	0,35 - 2,33	1630	80	90,7
	>P ₉₅	>2,33	88	4,3	4,9
	Valores perdidos		241	11,8	
Fβ-hCG (MoM) N = 1800	<P ₅	<0,40	87	4,3	4,8
	P ₅ -P ₉₅	0,40 - 2,71	1622	79,6	90,2
	>P ₉₅	>2,71	89	4,4	4,9
	Valores perdidos		240	11,8	
AFP (MoM) N = 1553	<P ₅	<0,64	73	3,6	4,7
	P ₅ -P ₉₅	0,64 - 1,87	1404	68,9	90,4
	>P ₉₅	>1,87	76	3,7	4,9
	Valores perdidos		485	23,8	
TN (MoM) N = 1804	<P ₅	<0,49	79	3,9	4,4
	P ₅ -P ₉₅	0,49 - 1,24	1638	80,4	91,1
	>P ₉₅	>1,24	81	4	4,5
	Valores perdidos		240	11,8	

ABREVIATURAS: IMC: índice de masa corporal. PAPP-A: proteína placentaria tipo A asociada al embarazo. Fβ-hCG: subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana. AFP: alfafetoproteína. TN: translucencia nucal. MoM: múltiplos de la mediana

TABLA 8: COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
OBSTÉTRICAS	Preeclampsia	Si	33	1,6
		No	2005	98,4
	Eclampsia	Si	2	0,1
		No	2036	99,9
	Diabetes gestacional	Si	129	6,3
		No	1869	91,7
		Per.	40	2
	RPMPT	Si	69	3,4
		No	1967	96,5
		Per.	2	0,1
DPPNI	Si	8	0,4	
	No	2030	99,6	
Necesidad de cesárea		321	15,8	15,8
PERINATALES	Feto muerto ≥24 semanas	Si	7	0,3
		No	2031	99,7
	Necesidad de RCP	Si	191	9,4
		No	1847	90,6
	RNPT	Si	131	6,4
		No	1904	93,4
		Per.	3	0,1
	CIR	Si	26	1,3
		No	2010	98,6
		Per.	2	0,1
Ingreso en UCIN	Si	240	11,8	
	No	1798	88,2	

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 9: INFLUENCIA DE LA EDAD MATERNA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

	Edad materna (cuantitativa)		Edad materna				
	OR (IC95%)	P	20-35 a.	<20 a.		> 35 a.	
			OR (IC95%)	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Diabetes gestacional	1,08 (1,04-1,12)	0,00	1	0		1,34 (0,93-1,92)	0,12
Preeclampsia	1,03 (0,96-1,1)	0,43	1	0	0,99	1,4 (0,7-2,82)	0,34
Eclampsia	0,85 (0,67-1,07)	0,16	1				
RPMPT	0,99 (0,95-1,04)	0,73	1	0,6 (0,08-4,42)	0,61	0,73 (0,43-1,25)	0,25
DPPNI	1,09 (0,93-1,27)	0,28	1	0	0,99	1,14 (0,27-4,77)	0,86
DPPNI 2006 - 2013	0,94 (0,89-0,99)	0,04	1	3,52 (1,03-12,06)	0,04	0,88 (0,44-1,75)	0,72
Necesidad de cesárea	1,06 (1,03-1,08)	0,00	1	0,46 (0,13-1,39)	0,16	1,32 (1,03-1,68)	0,03
Necesidad de RCP neonatal	1,03 (1-1,06)	0,05	1	1,07 (0,37-3,03)	0,9	1,3 (0,96-1,77)	0,09
Muerte fetal ≥24 semanas	0,96 (0,84-1,11)	0,64	1	10,09 (1,03-99,02)	0,04	1,9 (0,38-9,43)	0,43
Muerte fetal ≥24 semanas 2006-2013	0,96 (0,92-1)	0,08	1	1,12 (0,27-4,76)	0,87	0,83 (0,5-1,38)	0,48
RNPT	1,03 (0,99-1,07)	0,09	1	0,76 (0,18-3,18)	0,7	1,22 (0,84-1,75)	0,3
CIR	1,04 (0,96-1,13)	0,31	1	2,05 (0,26-15,85)	0,49	1,27 (0,57-2,83)	0,58
Ingreso en UCIN	1 (0,98-1,04)	0,56	1	0,75 (0,27-2,13)	0,59	1,03 (0,78-1,37)	0,83

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 10: INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL MATERNO EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

	IMC materno (cuantitativa)		IMC materno				
	OR (IC95%)	P	20-25	< 20		> 25	
			OR (IC95%)	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Diabetes gestacional	1,11 (1,08-1,15)	0,00	1	0,4 (0,14-1,12)	0,08	2,38 (1,62-3,48)	0,00
Preeclampsia	1,09 (1,02-1,16)	0,00	1	0,32 (0,04-2,43)	0,27	1,46 (0,71-3,02)	0,3
Eclampsia	1,21 (1,02-1,42)	0,03	las dos eclampsias registradas pertenecen a IMC > 25 kg/m ²				
RPMPT	1,02 (0,96-1,08)	0,6	1	1,17 (0,51-2,7)	0,71	1,13 (0,64-1,98)	0,68
DPPNI	0,92 (0,74-1,14)	0,45	1	1,3 (0,14-11,68)	0,82	0,41 (0,05-3,71)	0,43
DPPNI 2006 - 2013	0,99 (0,91-1,08)	0,89	1	0,51 (0,12-2,19)	0,36	0,55 (0,23-1,3)	0,18
Necesidad de cesárea	1,06 (1,04-1,09)	0,00	1	0,63 (0,39-1,03)	0,07	1,34 (1,03-1,74)	0,03
Necesidad de RCP neonatal	1,02 (0,99-1,06)	0,18	1	1,05 (0,61-1,81)	0,86	1,32 (0,94-1,85)	0,11
Muerte fetal ≥24 semanas	1,13 (1,01-1,26)	0,03	1	0	0,99	1,25 (0,28-5,58)	0,78
Muerte fetal ≥24 semanas 2006-2013	1,06 (1,01-1,12)	0,01	1	0,82 (0,32-2,14)	0,69	1,4 (0,83-2,36)	0,21
RNPT	1,04 (0,99-1,08)	0,09	1	0,96 (0,55-1,87)	0,91	1,19 (0,79-1,8)	0,4
CIR	0,98 (0,88-1,09)	0,75	1	2,63 (0,88-7,77)	0,08	1,33 (0,52-3,39)	0,55
Ingreso en UCIN	0,99 (0,96-1,03)	0,64	1	1,32 (0,85-2,04)	0,22	0,92 (0,67-1,27)	0,61

ABREVIATURAS: IMC: índice de masa corporal en kg/m². CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 11: INFLUENCIA DE LA RAZA MATERNA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Caucásica	Afro-americana	Asiática	Latino-americana	Árabe	p
Diabetes gestacional	si	118 (6,4%)	0	0	8 (7,6%)	3 (15%)	0,36
	no	1731 (93,6%)	11 (100%)	13 (100%)	97 (92,4%)	17 (85%)	
Preeclampsia	si	30 (1,6%)	0	0	1 (0,9%)	2 (7,7%)	0,15
	no	1843 (98,4%)	12 (100%)	13 (100%)	113 (99,1%)	24 (92,3%)	
Eclampsia	si	2 (0,1%)	0	0	0	0	0,99
	no	1871 (99,9%)	12 (100%)	13 (100%)	114 (100%)	26 (100%)	
RPMPT	si	66 (3,5%)	1 (8,3%)	0	1 (0,9%)	1 (3,8%)	0,45
	no	1805 (96,5%)	11 (91,7%)	13 (100%)	113 (99,1%)	25 (96,2%)	
DPPNI	si	8 (0,4%)	0	0	0	0	0,95
	no	1865 (99,6%)	12 (100%)	13 (100%)	114 (100%)	26 (100%)	
DPPNI 2006 - 2013	si	38 (1,9%)	0	0	2 (1,6%)	1 (3,6%)	0,91
	no	1914 (98,1%)	12 (100%)	15 (100%)	121 (98,4%)	27 (96,4%)	
Parto	Vaginal	1580 (84,4%)	8 (66,7%)	11 (84,6%)	95 (83,3%)	23 (88,5%)	0,52
	Cesárea	293 (15,6%)	4 (33,3%)	2 (15,4%)	19 (16,7%)	3 (11,5%)	
RCP	si	172 (9,2%)	1 (8,3%)	0	13 (11,4%)	5 (19,2%)	0,29
	no	1701 (90,8%)	11 (91,7%)	13 (100%)	101 (88,6%)	21 (80,8%)	
Muerte fetal ≥24 semanas	si	7 (0,4%)	0	0	0	0	0,96
	no	1866 (99,6%)	12 (100%)	13 (100%)	114 (100%)	26 (100%)	
Muerte fetal ≥24 semanas 2006-2013	si	65 (3,3%)	0	2 (13,3%)	9 (7,3%)	1 (3,6%)	0,04
	no	1887 (96,7%)	12 (100%)	13 (86,7%)	114 (92,7%)	27 (96,4%)	
RNPT	si	123 (6,6%)	1 (8,3%)	0	4 (3,5%)	3 (11,5%)	0,44
	no	1747 (93,4%)	11 (91,7%)	13 (100%)	110 (96,5%)	23 (88,5%)	
CIR	si	25 (1,3%)	1 (8,3%)	0	0	0	0,15
	no	1846 (98,7%)	11 (91,7%)	13 (100%)	114 (100%)	26 (100%)	
Ingreso en UCIN	si	221 (11,8%)	1 (8,3%)	1 (7,7%)	12 (10,5%)	5 (19,2%)	0,75
	no	1652 (88,2%)	11 (91,7%)	12 (92,3%)	102 (89,5%)	21 (80,8%)	

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinsera. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 12: INFLUENCIA DE LA HIPERTENSIÓN MATERNA PREVIA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		HTA previa a la gestación			
		si	no	OR (IC 95%)	p
Diabetes gestacional	si	3 (14,3%)	126 (6,4%)	2,42 (0,72-8,09)	0,14
	no	18 (85,7%)	1851 (93,6%)		
Preeclampsia	si	2 (9,5%)	31 (1,5%)	6,4 (1,5-26,35)	0,00
	no	19 (90,5%)	1986 (98,5%)		
Eclampsia	si	0	2 (0,1%)	0	0,99
	no	21 (100%)	2015 (99,9%)		
RPMPT	si	0	69 (3,4%)	0	0,99
	no	21 (100%)	1946 (96,6%)		
DPPNI	si	1 (4,8%)	7 (0,3%)	14,35 (1,69-122,16)	0,02
	no	20 (95,2%)	2010 (99,7%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	2 (8,3%)	39 (1,9%)	4,82 (1,1-21,2)	0,04
	no	22 (91,7%)	2067 (98,1%)		
Parto	Vaginal	13 (61,9%)	1704 (84,5%)	3,35 (1,38-8,15)	0,00
	Cesárea	8 (38,1%)	313 (15,5%)		
RCP neonatal	si	1 (4,8%)	190 (9,4%)	0,48 (0,06-3,6)	0,48
	no	20 (95,2%)	1827 (90,6%)		
Muerte fetal ≥24 semanas	si	0	7 (0,3%)	0	0,79
	no	21 (100%)	2010 (99,7%)		
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	si	2 (8,3%)	75 (3,6%)	2,46 (0,57 - 10,66)	0,23
	no	22 (91,7%)	2031 (96,4%)		
RNPT	si	3 (14,3%)	128 (6,4%)	2,46 (0,71-8,44)	0,15
	no	18 (85,7%)	1886 (93,6%)		
CIR	si	2 (9,5%)	24 (1,2%)	8,73 (1,92-39,59)	0,00
	no	19 (90,5%)	1991 (98,8%)		
Ingreso en UCIN	si	3 (14,3%)	237 (11,8%)	1,25 (0,37-4,28)	0,72
	no	18 (85,7%)	1780 (88,2%)		

ABREVIATURAS: HTA: hipertensión arterial. CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 13: INFLUENCIA DEL TABAQUISMO MATERNO EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Tabaquismo materno			p
		si	no	OR (IC 95%)	
Diabetes gestacional	si	36 (7,7%)	93 (6,1%)	1,28 (0,86-1,92)	0,22
	no	432 (92,3%)	1437 (93,9%)		
Preeclampsia	si	6 (1,2%)	27 (1,7%)	0,71 (0,29-1,73)	0,45
	no	477 (98,8%)	1528 (98,3%)		
Eclampsia	si	2 (0,4%)	0		0,99
	no	481 (99,6%)	1555 (100%)		
RPMPT	si	14 (2,9%)	55 (3,5%)	0,82 (0,45-1,48)	0,5
	no	468 (97,1%)	1499 (96,5%)		
DPPNI	si	2 (0,4%)	6 (0,4%)	1,07 (0,22-5,33)	0,95
	no	481 (99,6%)	1549 (99,6%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	20 (3,9%)	21 (1,3%)	3,06 (1,64-5,69)	0,00
	no	496 (96,1%)	1593 (98,7%)		
Parto	Vaginal	409 (84,7%)	1308 (84,1%)	0,96 (0,72-1,27)	0,77
	Cesárea	74 (15,3%)	247 (15,9%)		
RCP neonatal	si	47 (9,7%)	144 (9,3%)	1,05 (0,75-1,49)	0,76
	no	436 (90,3%)	1411 (90,7%)		
Muerte fetal ≥24 semanas	si	2 (0,4%)	5 (0,3%)	1,29 (0,25-6,66)	0,76
	no	481 (99,6%)	1550 (99,7%)		
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	si	25 (4,8%)	52 (3,2%)	1,53 (0,94 - 2,49)	0,09
	no	491 (95,2%)	1562 (96,8%)		
RNPT	si	31 (6,4%)	100 (6,4%)	0,99 (0,66-1,51)	0,99
	no	451 (93,6%)	1453 (93,6%)		
CIR	si	13 (2,7%)	13 (0,8%)	3,27 (1,51-7,12)	0,00
	no	470 (97,3%)	1540 (99,2%)		
Ingreso en UCIN	si	68 (14,1%)	172 (11,1%)	1,32 (0,98-1,78)	0,07
	no	415 (85,9%)	1383 (88,9%)		

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 14: INFLUENCIA DE LA PARIDAD PREVIA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Paridad previa			p
		múltipara	nulípara	OR (IC 95%)*	
Diabetes gestacional	si	59 (7,4%)	70 (5,8%)	0,78 (0,54-1,11)	0,16
	no	739 (92,6%)	1130 (94,2%)		
Preeclampsia	si	13 (1,6%)	20 (1,6%)	1,05 (0,52-2,12)	0,9
	no	812 (98,4%)	1193 (98,4%)		
Eclampsia	si	0	2 (0,2%)		0,24
	no	825 (100%)	1211 (99,8%)		
RPMPT	si	23 (2,8%)	46 (3,8%)	1,37 (0,83-2,29)	0,22
	no	801 (97,2%)	1166 (96,2%)		
DPPNI	si	1 (0,1%)	7 (0,6%)	4,78 (0,59-38,95)	0,14
	no	824 (99,9%)	1206 (99,4%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	10 (1,2%)	31 (2,4%)	2,1 (1,02-4,3)	0,04
	no	843 (98,8%)	1246 (97,6%)		
Parto	Vaginal	720 (87,3%)	997 (82,2%)	1,49 (1,15-1,91)	0,00
	Cesárea	105 (12,7%)	216 (17,8%)		
RCP neonatal	si	56 (6,8%)	135 (11,1%)	1,72 (1,24-2,38)	0,00
	no	769 (93,2%)	1078 (88,9%)		
Muerte fetal ≥24 semanas	si	2 (0,2%)	5 (0,4%)	1,7 (0,33-8,8)	0,53
	no	823 (99,8%)	1208 (99,6%)		
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	si	23 (2,7%)	54 (4,2%)	1,59 (0,97 - 2,62)	0,06
	no	830 (97,3%)	1223 (95,8%)		
RNPT	si	54 (6,6%)	77 (6,4%)	0,97 (0,68-1,39)	0,86
	no	770 (93,4%)	1134 (93,6%)		
CIR	si	6 (0,7%)	20 (1,7%)	2,19 (0,92-5,73)	0,08
	no	819 (99,3%)	1191 (98,3%)		
Ingreso en UCIN	si	91 (11%)	149 (12,3%)	1,13 (0,86-1,49)	0,39
	no	734 (89%)	1064 (87,7%)		

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino. *: riesgo de la nuliparidad.

TABLA 15: INFLUENCIA DEL ANTECEDENTE DE FETOS MUERTOS <24 SEMANAS EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Antecedente de feto muerto <24 semanas		OR (IC 95%)	p
		si	no		
Diabetes gestacional	si	42 (9,6%)	87 (5,6%)	1,79 (1,22-2,63)	0,00
	no	397 (90,4%)	1472 (94,4%)		
Preeclampsia	si	6 (1,3%)	27 (1,7%)	0,79 (0,32-1,92)	0,6
	no	442 (98,7%)	1563 (98,3%)		
Eclampsia	si	1 (0,2%)	1 (0,1%)	3,55 (0,22-56,94)	0,37
	no	447 (99,8%)	1589 (99,9%)		
RPMPT	si	22 (4,9%)	47 (3%)	1,69 (1-2,84)	0,04
	no	426 (95,1%)	1541 (97%)		
DPPNI	si	2 (0,4%)	6 (0,4%)	1,18 (0,24-5,89)	0,84
	no	446 (99,6%)	1584 (99,6%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	11 (2,3%)	30 (1,8%)	1,29 (0,64-2,59)	0,48
	no	463 (97,7%)	1626 (98,2%)		
Parto	Vaginal	369 (82,4%)	1348 (84,8%)	1,19 (0,9-1,58)	0,22
	Cesárea	79 (17,6%)	242 (15,2%)		
RCP neonatal	si	41 (9,2%)	150 (9,4%)	0,97 (0,67-1,39)	0,86
	no	407 (90,8%)	1440 (90,6%)		
Muerte fetal ≥24 semanas	si	2 (0,4%)	5 (0,3%)	1,42 (0,28-7,35)	0,68
	no	446 (99,6%)	1585 (99,7%)		
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	si	23 (4,9%)	54 (3,3%)	1,51 (0,92 - 2,49)	0,1
	no	451 (95,1%)	1602 (96,7%)		
RNPT	si	40 (8,9%)	91 (5,7%)	1,61 (1,09-2,38)	0,02
	no	408 (91,1%)	1496 (94,3%)		
CIR	si	5 (1,1%)	21 (1,3%)	0,84 (0,32-2,24)	0,73
	no	443 (98,9%)	1567 (98,7%)		
Ingreso en UCIN	si	55 (12,3%)	185 (11,6%)	1,06 (0,77-1,46)	0,71
	no	393 (87,7%)	1405 (88,4%)		

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinsera. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 16: INFLUENCIA DEL ANTECEDENTE DE FETOS MUERTOS ≥ 24 SEMANAS EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Antecedente de feto muerto ≥ 24 semanas			
		si	no	OR (IC 95%)	p
Diabetes gestacional	si	4 (21,1%)	125 (6,3%)	3,95 (1,29-12,09)	0,02
	no	15 (78,9%)	1854 (93,7%)		
Preeclampsia	si	0	33 (1,6%)	0	0,99
	no	19 (100%)	1986 (98,4%)		
Eclampsia	si	0	2 (0,1%)	0	0,99
	no	19 (100%)	2017 (99,9%)		
RPMPT	si	1 (5,3%)	68 (3,4%)	1,59 (0,21-12,01)	0,65
	no	18 (94,7%)	1949 (96,6%)		
DPPNI	si	0	8 (0,4%)	0	0,99
	no	19 (100%)	2011 (99,6%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	2 (9,5%)	39 (1,8%)	5,59 (1,26-24,82)	0,01
	no	19 (90,5%)	2070 (98,2%)		
Parto	Vaginal	18 (94,7%)	1699 (84,2%)	0,29 (0,03-2,22)	0,24
	Cesárea	1 (5,3%)	320 (15,8%)		
RCP neonatal	si	1 (5,3%)	190 (9,4%)	0,54 (0,07-4,03)	0,54
	no	18 (94,7%)	1829 (90,6%)		
Muerte fetal ≥ 24 semanas	si	1 (5,3%)	6 (0,3%)	18,64 (2,13-162,8)	0,00
	no	18 (94,7%)	2013 (99,7%)		
Muerte fetal ≥ 24 semanas (2006 - 2013)	si	1 (4,8%)	76 (3,6%)	1,34 (0,18-10,1)	0,78
	no	20 (95,2%)	2033 (96,4%)		
RNPT	si	2 (10,5%)	129 (6,4%)	1,72 (0,39-7,53)	0,47
	no	17 (89,5%)	1887 (93,6%)		
CIR	si	0	26 (1,3%)	0	0,99
	no	19 (100%)	1991 (98,7%)		
Ingreso en UCIN	si	3 (15,8%)	237 (11,7%)	1,41 (0,4-4,87)	0,47
	no	16 (84,2%)	1782 (88,3%)		

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinsera. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 17: INFLUENCIA DEL TIPO DE CONCEPCIÓN EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Antecedente de concepción asistida			
		si	no	OR (IC 95%)	p
Diabetes gestacional	si	3 (3,3%)	126 (6,6%)	0,48 (0,15-1,57)	0,21
	no	89 (96,7%)	1780 (93,4%)		
Preeclampsia	si	1 (1,1%)	32 (1,6%)	0,66 (0,09-4,86)	0,68
	no	91 (98,9%)	1914 (98,4%)		
Eclampsia	si	1 (1,1%)	1 (0,1%)	21,37 (1,33-344,44)	0,03
	no	91 (98,9%)	1945 (99,9%)		
RPMPT	si	4 (4,3%)	65 (3,3%)	1,31 (0,47-3,69)	0,6
	no	88 (95,7%)	1879 (96,7%)		
DPPNI	si	0	8 (0,4%)	0	0,54
	no	92 (100%)	1938 (99,6%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	2 (2%)	39 (1,9%)	1,04 (0,25-4,38)	0,96
	no	98 (98%)	1991 (98,1%)		
Parto	Vaginal	66 (71,7%)	1651 (84,8%)	2,21 (1,38-3,53)	0,00
	Cesárea	26 (28,3%)	295 (15,2%)		
RCP neonatal	si	11 (12%)	180 (9,2%)	1,33 (0,7-2,55)	0,39
	no	81 (88%)	1766 (90,8%)		
Muerte fetal ≥24 semanas	si	1 (1,1%)	6 (0,3%)	3,55 (0,42-29,82)	0,21
	no	91 (98,9%)	1940 (99,7%)		
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	si	7 (7%)	70 (3,4%)	2,11 (0,94-4,71)	0,06
	no	93 (93%)	1960 (96,6%)		
RNPT	si	8 (8,7%)	123 (6,3%)	1,41 (0,66-2,98)	0,37
	no	84 (91,3%)	1820 (93,7%)		
CIR	si	2 (2,2%)	24 (1,2%)	1,78 (0,41-7,64)	0,44
	no	90 (97,8%)	1920 (98,8%)		
Ingreso en UCIN	si	12 (13%)	228 (11,7%)	1,13 (0,6-2,1)	0,7
	no	80 (87%)	1718 (88,3%)		

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinsera. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 18: INFLUENCIA DE LA PAPP-A MATERNA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

	PAPP-A materna (cuantitativa)		PAPP-A materna				
	OR (IC95%)	P	P ₅ -P ₉₅	< P ₅		> P ₉₅	
			OR (IC95%)	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Diabetes gestacional	0,83 (0,6-1,16)	0,28	1	0,79 (0,28-2,2)	0,65	1,07 (0,46-2,5)	0,87
Preeclampsia	0,75 (0,39-1,45)	0,4	1	2,64 (0,78-8,96)	0,12	2,36 (0,7-7,99)	0,17
Eclampsia	0,05 (0-7,44)	0,25	1	0	0,99	0	0,99
RPMPT	0,6 (0,36-1,02)	0,05	1	2,09 (0,81-5,4)	0,13	0,36 (0,05-2,6)	0,31
DPPNI	1,27 (0,45-3,64)	0,65	1	0	0,99	3,11 (0,37-26,12)	0,3
DPPNI 2006 - 2013	1,11 (0,62-2)	0,73	1	0,83 (0,11-6,23)	0,86	0,76 (0,1-5,67)	0,79
Necesidad de cesárea	1,01 (0,83-1,24)	0,92	1	1,45 (0,84-2,52)	0,19	1,08 (0,61-1,93)	0,77
Necesidad de RCP neonatal	0,93 (0,72-1,21)	0,6	1	1,28 (0,63-2,63)	0,49	1 (0,48-2,11)	0,99
Muerte fetal ≥24 semanas	1,38 (0,69-2,59)	0,39	1	0	0,99	1,16 (0,15-8,84)	0,88
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	0,64 (0,38-1,07)	0,09	1	1,63 (0,58-4,63)	0,36	0,36 (0,05-1,07)	0,31
RNPT	0,73 (0,51-1,04)	0,08	1	1,5 (0,67-3,35)	0,32	0,55 (0,17-1,76)	0,31
CIR	0,56 (0,24-1,3)	0,18	1	2,09 (0,48-9,1)	0,33	0,93 (0,12-6,98)	0,94
Ingreso en UCIN	0,66 (0,5-0,87)	0,00	1	2,41 (1,39-4,16)	0,00	0,6 (0,26-1,39)	0,23

ABREVIATURAS: PAPP-A: proteína placentaria tipo A asociada al embarazo. CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 19: INFLUENCIA DE LA fβ-hCG MATERNA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

	fβ-hCG materna (cuantitativa)		fβ-hCG materna				
			P ₅ -P ₉₅	< P ₅		> P ₉₅	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Diabetes gestacional	0,85 (0,64-1,11)	0,22	1	0,33 (0,08-1,37)	0,13	0,84 (0,33-2,11)	0,71
Preeclampsia	0,71 (0,4-1,27)	0,25	1	0	0,99	0,62 (0,08-4,63)	0,65
Eclampsia	0,02 (0-7,83)	0,2	1	18,85 (1,17-303,91)	0,04	0	0,99
RPMP	0,77 (0,51-1,15)	0,2	1	1,58 (0,56-4,49)	0,39	1,54 (0,54-4,38)	0,42
DPPNI	0,52 (0,13-2,06)	0,35	1	3,13 (0,37-26,3)	0,29	0	0,99
DPPNI 2006 - 2013	0,72 (0,39-1,32)	0,29	1	3,77 (1,27-11,2)	0,02	0	0,99
Necesidad de cesárea	0,87 (0,73-1,04)	0,12	1	1,37 (0,8-2,35)	0,25	0,98 (0,55-1,77)	0,95
Necesidad de RCP neonatal	0,96 (0,78-1,19)	0,71	1	0,84 (0,38-1,85)	0,67	0,45 (0,16-1,25)	0,13
Muerte fetal ≥24 semanas	0,13 (0,01-1,19)	0,07	1	0	0,99	0	0,99
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	0,68 (0,44-1,04)	0,08	1	2,73 (1,13-6,6)	0,03	1,2 (0,36-3,93)	0,77
RNPT	0,77 (0,58-1,03)	0,08	1	1,42 (0,64-3,16)	0,39	1,38 (0,62-3,09)	0,42
CIR	0,87 (0,48-1,55)	0,63	1	0,85 (0,11-6,35)	0,87	0	0,99
Ingreso en UCIN	0,76 (0,6-0,94)	0,01	1	1,55 (0,86-2,8)	0,15	0,8 (0,38-1,67)	0,59

ABREVIATURAS: fβ-hCG: subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana. CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMP: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 20: INFLUENCIA DE LA AFP MATERNA EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

	AFP materna (cuantitativa)		AFP materna				
	OR (IC95%)	P	P ₅ -P ₉₅	< P ₅		> P ₉₅	
			OR (IC95%)	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Diabetes gestacional	1,17 (0,75-1,84)	0,48	1	0,19 (0,03-1,42)	0,1	0,99 (0,39-2,5)	0,98
Preeclampsia	0,71 (0,25-1,99)	0,52	1	1,69 (0,39-7,32)	0,48	0,8 (0,1-6)	0,83
Eclampsia	3,98 (0,93-17,02)	0,06	un único caso de eclampsia con AFP registrada y > P ₉₅				
RPMPT	1,97 (1,2-3,24)	0,00	1	0,47 (0,06-3,49)	0,46	1,4 (0,42-4,64)	0,58
DPPNI	1,06 (0,19-5,8)	0,95	1	0	0,99	0	0,99
DPPNI 2006 - 2013	0,6 (0,21-1,71)	0,34	1	1,55 (0,36-6,65)	0,56	0	0,99
Necesidad de cesárea	1,39 (1,03-1,87)	0,03	1	1,11 (0,59-2,1)	0,74	1,63 (0,93-2,85)	0,09
Necesidad de RCP neonatal	0,9 (0,59-1,4)	0,65	1	1,76 (0,88-3,53)	0,1	1,13 (0,5-2,5)	0,77
Muerte fetal ≥24 semanas	2,73 (1,1-6,7)	0,03	1	0	0,99	9,46 (1,7-52,48)	0,01
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	1,89 (1,21-2,95)	0,00	1	0,47 (0,06-3,48)	0,46	3,39 (1,47-7,82)	0,00
RNPT	2,15 (1,46-3,17)	0,00	1	0,52 (0,13-2,17)	0,37	2,18 (1-4,7)	0,05
CIR	2,21 (1,16-4,24)	0,02	1	1,49 (0,19-11,52)	0,7	7,53 (2,61-21,72)	0,00
Ingreso en UCIN	1,71 (1,24-2,37)	0,00	1	1,7 (0,87-3,3)	0,12	2,75 (1,56-4,86)	0,00

ABREVIATURAS: AFP: alfa-fetoproteína materna. CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserta. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 21: INFLUENCIA DE LA TN FETAL EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

	TN fetal (cuantitativa)		TN fetal				
	OR (IC95%)	P	P ₅ -P ₉₅	< P ₅		> P ₉₅	
			OR (IC95%)	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Diabetes gestacional	2,32 (1,22-4,39)	0,01	1	0,82 (0,29-2,28)	0,7	2,16 (1,08-4,3)	0,03
Preeclampsia	1,55 (0,42-5,69)	0,5	1	2,55 (0,75-8,62)	0,13	1,63 (0,38-7,02)	0,5
Eclampsia	0,39 (0,00-232,17)	0,77	1	0	0,99	0	0,99
RPMPT	0,75 (0,24-2,29)	0,61	1	0,82 (0,2-3,45)	0,79	2,09 (0,81-5,39)	0,13
DPPNI	0,00 (0-0,29)	0,01	1	3,49 (0,42-29,32)	0,25	0	0,99
DPPNI 2006 - 2013	0,05 (0-0,4)	0,00	1	2,67 (0,79-9,08)	0,12	0	0,99
Necesidad de cesárea	1,61 (1-2,59)	0,05	1	0,96 (0,51-1,8)	0,89	1,75 (1,04-2,96)	0,04
Necesidad de RCP neonatal	2,06 (1,17-3,63)	0,01	1	0,82 (0,35-1,9)	0,64	1,24 (0,6-2,53)	0,55
Muerte fetal ≥24 semanas	0,23 (0-8,16)	0,42	1	3,49 (0,41-29,32)	0,25	0	0,99
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	1,3 (0,51-3,31)	0,58	1	1,98 (0,77-5,11)	0,16	0,36 (0,05-2,61)	0,31
RNPT	1,51 (0,74-3,1)	0,25	1	1,41 (0,6-3,34)	0,43	3,28 (1,75-6,17)	0,00
CIR	0,43 (0,06-2,82)	0,38	1	0	0,99	3,27 (0,95-11,31)	0,06
Ingreso en UCIN	0,78 (0,42-1,45)	0,44	1	1,04 (0,52-2,13)	0,9	1,7 (0,94-3,09)	0,08

ABREVIATURAS: TN: translucencia nucal fetal. CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinserata. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 22: INFLUENCIA DEL USO DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

		Uso de suplementos vitamínicos			p
		si	no	OR (IC 95%)	
Diabetes gestacional	si	61 (6,2%)	68 (6,7%)	0,91 (0,64-1,31)	0,62
	no	926 (93,8%)	943 (93,3%)		
Preeclampsia	si	10 (1%)	23 (2,2%)	0,45 (0,21-0,95)	0,04
	no	987 (99%)	1018 (97,8%)		
Eclampsia	si	0	2 (0,2%)	0	0,99
	no	997 (100%)	1039 (99,8%)		
RPMPT	si	33 (3,3%)	36 (3,5%)	0,95 (0,50-1,54)	0,85
	no	964 (96,7%)	1003 (96,5%)		
DPPNI	si	3 (0,3%)	5 (0,5%)	0,63 (0,15-2,62)	0,52
	no	994 (99,7%)	1036 (99,5%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	17 (1,7%)	24 (2,2%)	0,75 (0,4-1,4)	0,37
	no	1013 (98,3%)	1074 (97,8%)		
Parto	Vaginal	834 (83,7%)	883 (84,8%)	1,09 (0,86-1,39)	0,47
	Cesárea	163 (16,3%)	158 (15,2%)		
RCP neonatal	si	100 (10%)	91 (8,7%)	1,16 (0,86-1,57)	0,32
	no	897 (90%)	950 (91,3%)		
Muerte fetal ≥24 semanas	si	2 (0,2%)	5 (0,5%)	0,42 (0,08-2,15)	0,3
	no	995 (99,8%)	1036 (99,5%)		
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	si	24 (2,3%)	51 (4,6%)	0,49 (0,3-0,8)	0,00
	no	1006 (97,7%)	1047 (95,4%)		
RNPT	si	61 (6,1%)	70 (6,7%)	0,9 (0,63-1,29)	0,57
	no	936 (93,9%)	968 (93,3%)		
CIR	si	14 (1,4%)	12 (1,2%)	1,22 (0,56-2,65)	0,62
	no	983 (98,6%)	1027 (98,8%)		
Ingreso en UCIN	si	120 (12%)	120 (11,5%)	1,05 (0,8-1,38)	0,77
	no	877 (88%)	921 (88,5%)		

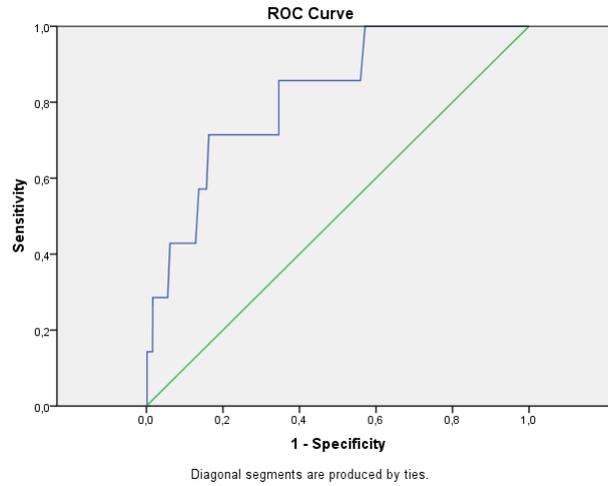
ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinsera. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

TABLA 23: INFLUENCIA DEL USO DE SUPLEMENTOS YODO-FÓLICOS EN LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

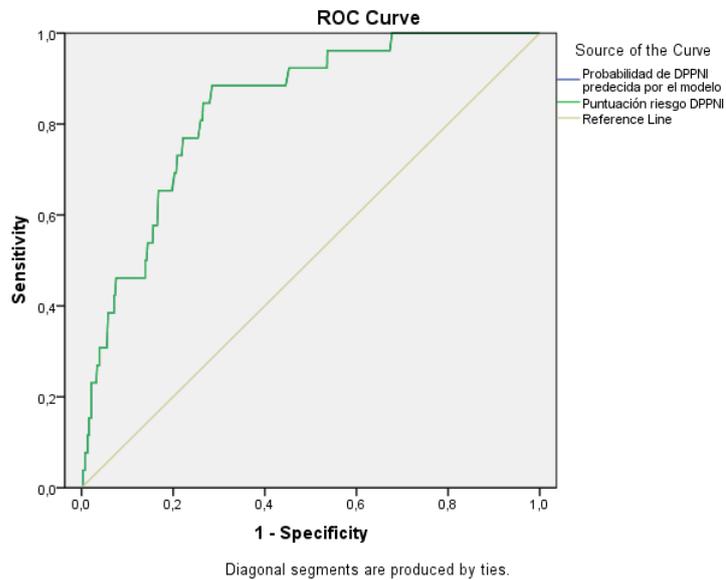
		Uso de suplementos yodo-fólicos			p
		si	no	OR (IC 95%)	
Diabetes gestacional	si	64 (6,7%)	65 (6,3%)	1,07 (0,75-1,53)	0,7
	no	895 (93,3%)	974 (93,7%)		
Preeclampsia	si	23 (2,4%)	10 (0,9%)	2,56 (1,21-5,42)	0,01
	no	948 (97,6%)	1057 (99,1%)		
Eclampsia	si	2 (0,2%)	0		0,14
	no	969 (99,8%)	1067 (100%)		
RPMPT	si	33 (3,4%)	36 (3,4%)	1 (0,62-1,63)	0,98
	no	938 (96,6%)	1029 (96,6%)		
DPPNI	si	5 (0,5%)	3 (0,3%)	1,84 (0,44-7,7)	0,41
	no	966 (99,5%)	1064 (99,7%)		
DPPNI 2006 - 2013	si	18 (1,8%)	23 (2,1%)	0,85 (0,46-1,59)	0,62
	no	999 (98,2%)	1088 (97,9%)		
Parto	Vaginal	824 (84,9%)	893 (83,7%)	0,92 (0,72-1,16)	0,47
	Cesárea	147 (15,1%)	174 (16,3%)		
RCP neonatal	si	83 (8,5%)	108 (10,1%)	0,83 (0,62-1,12)	0,22
	no	888 (91,5%)	959 (89,9%)		
Muerte fetal ≥24 semanas	si	4 (0,4%)	3 (0,3%)	1,47 (0,33-6,57)	0,62
	no	967 (99,6%)	1064 (99,7%)		
Muerte fetal ≥24 semanas (2006 - 2013)	si	42 (4,1%)	33 (3%)	1,41 (0,88-2,23)	0,15
	no	975 (95,9%)	1078 (97%)		
RNPT	si	62 (6,4%)	69 (6,5%)	0,98 (0,69-1,4)	0,93
	no	909 (93,6%)	995 (93,5%)		
CIR	si	12 (1,2%)	14 (1,3%)	0,94 (0,43-2,04)	0,87
	no	959 (98,8%)	1051 (98,7%)		
Ingreso en UCIN	si	105 (10,8%)	135 (12,7%)	0,84 (0,64-1,1)	0,2
	no	866 (89,2%)	932 (87,3%)		

ABREVIATURAS: CIR: crecimiento intrauterino retardado. RNPT: recién nacido pretérmino. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. RCP: reanimación cardiopulmonar. DPPNI: desprendimiento de placenta previamente normoinsera. RPMPT: rotura precoz de membranas pretérmino.

FIGURA 1: CURVAS COR "RIESGO DE DPPNI"



**Predicción del modelo que incluye los DPPNI correspondientes a 2011
ABC: 0,817 (IC95%: 0,676-0,958)**



**Predicción mediante modelo incluyendo los DPPNI de 2006 a 2013
ABC: 0,835 (IC95%: 0,770-0,901)**

**Predicción mediante puntuación de riesgo para DPPNI derivada del modelo anterior
ABC: 0,836 (IC95%: 0,770-0,901)**

FIGURA 2: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE DPPNI"

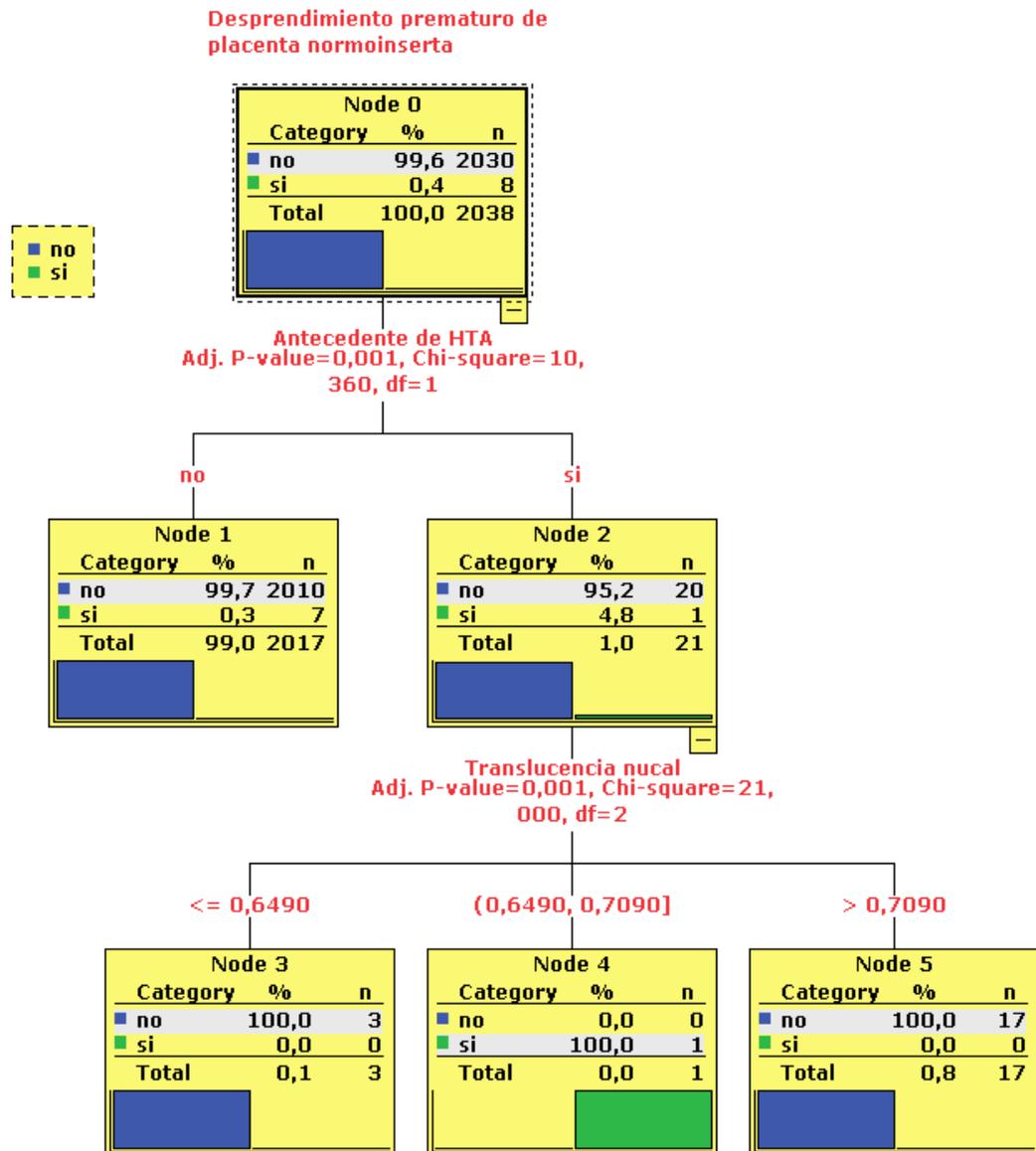
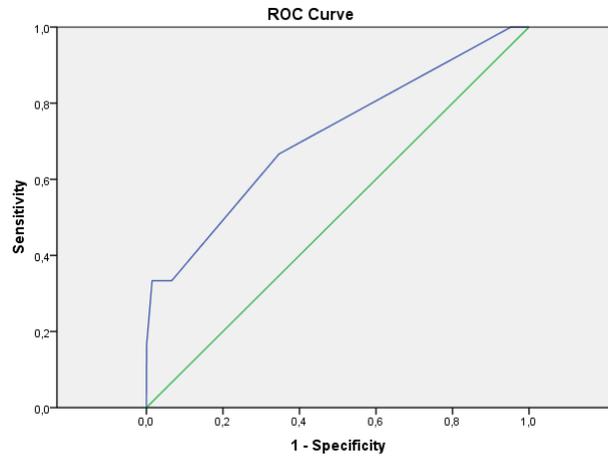
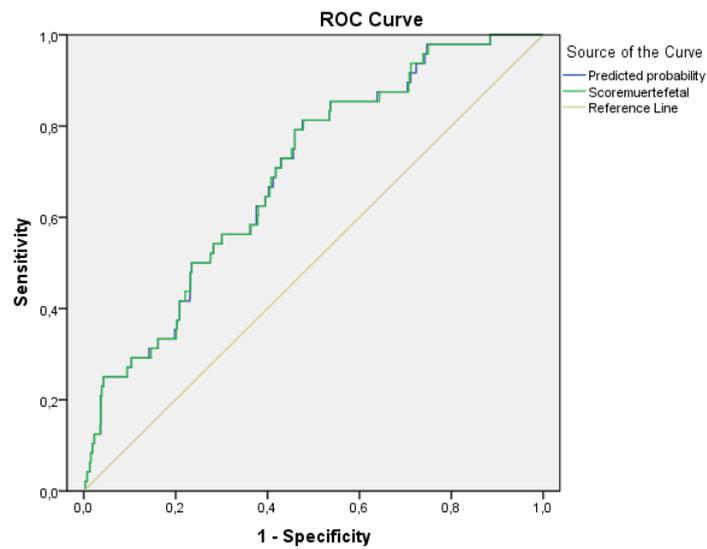


FIGURA 3: CURVAS COR " RIESGO DE MUERTE FETAL ≥ 24 SEMANAS"



Diagonal segments are produced by ties.

ABC: 0,713 (IC95%: 0,480-0,947)



Diagonal segments are produced by ties.

Predicción mediante modelo incluyendo las muertes fetales ≥ 24 semanas de 2006 a 2013. ABC: 0,695 (IC95%: 0,626-0,764)

Predicción mediante puntuación de riesgo para muertes fetales ≥ 24 semanas derivada del modelo anterior. ABC: 0,694 (IC95%: 0,622-0,763)

FIGURA 4: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE MUERTE FETAL ≥ 24 SEMANAS"

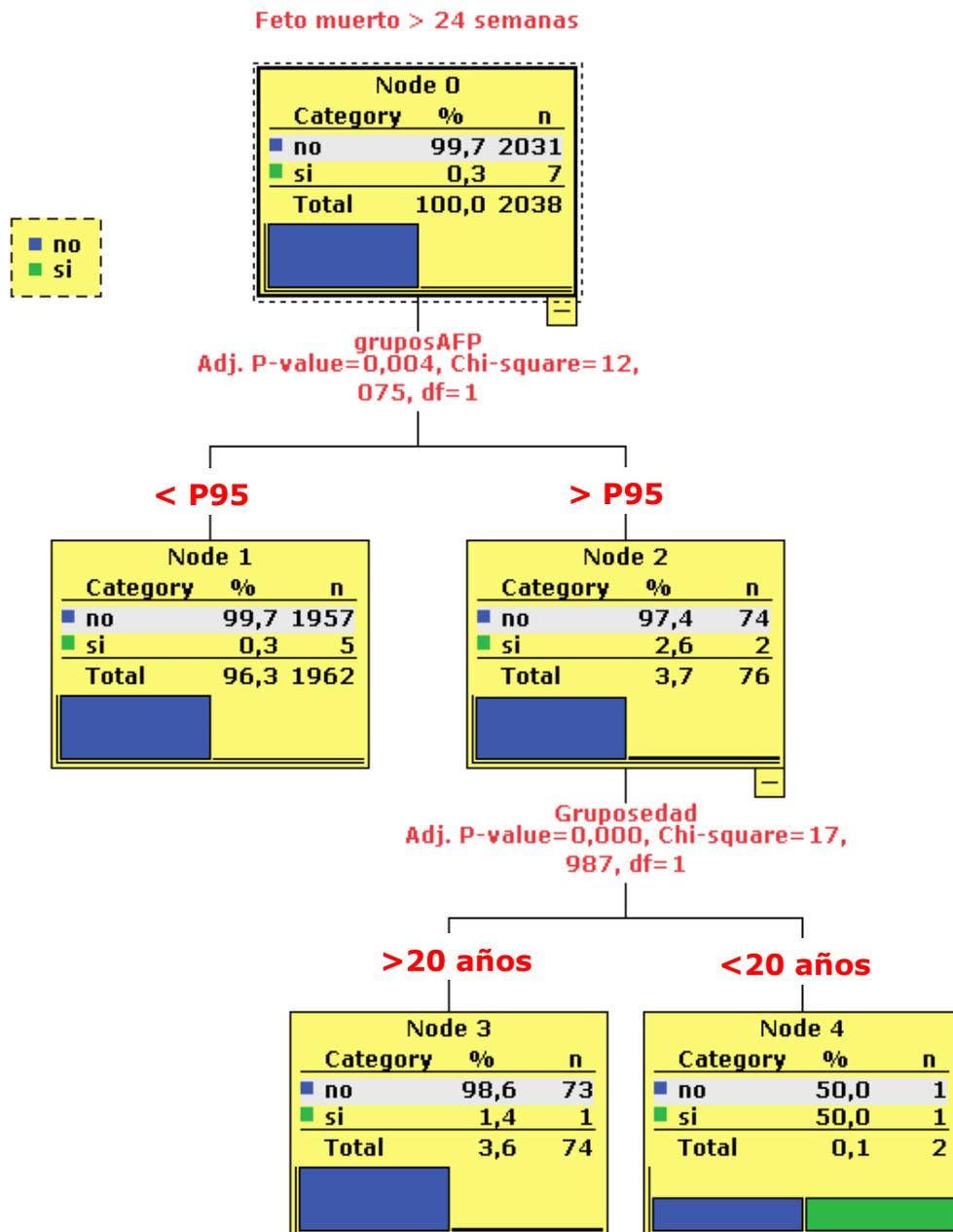
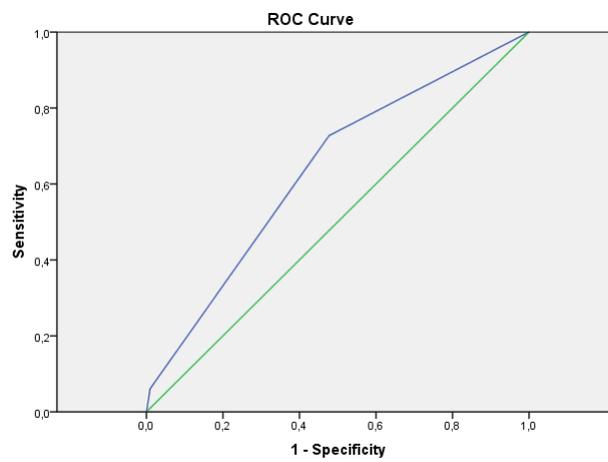


FIGURA 5: CURVA COR "RIESGO DE PREECLAMPSIA"

ABC: 0,636 (IC95%: 0,540-0,731)

FIGURA 6: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE PREECLAMPSIA"

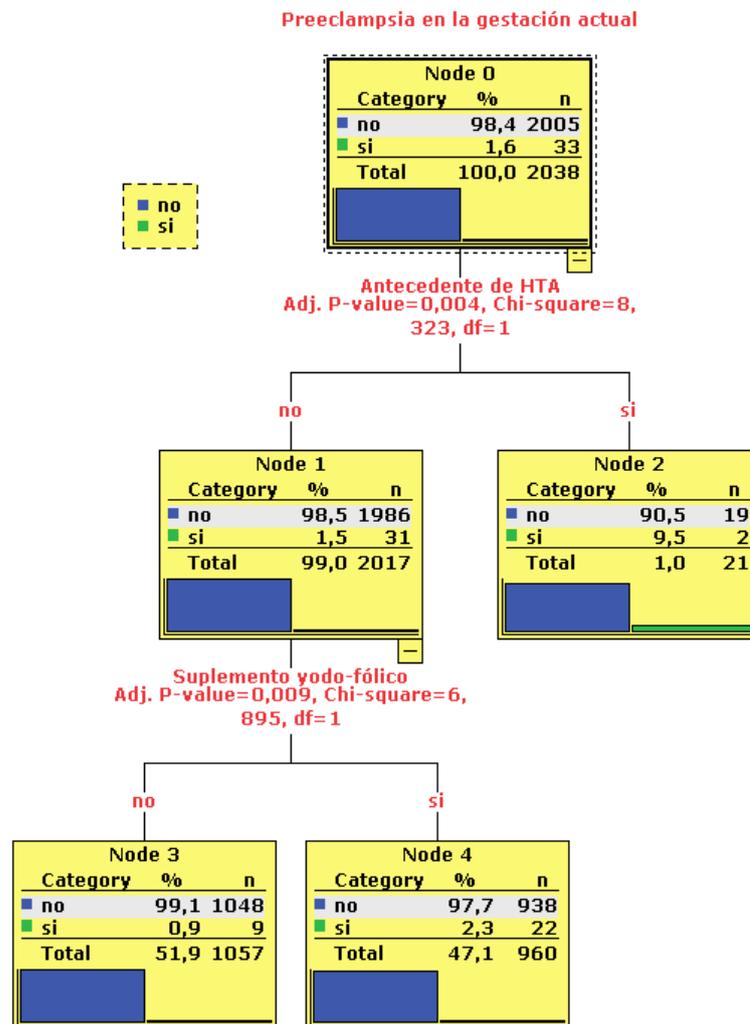


FIGURA 7: CURVA COR "RIESGO DE DIABETES GESTACIONAL"

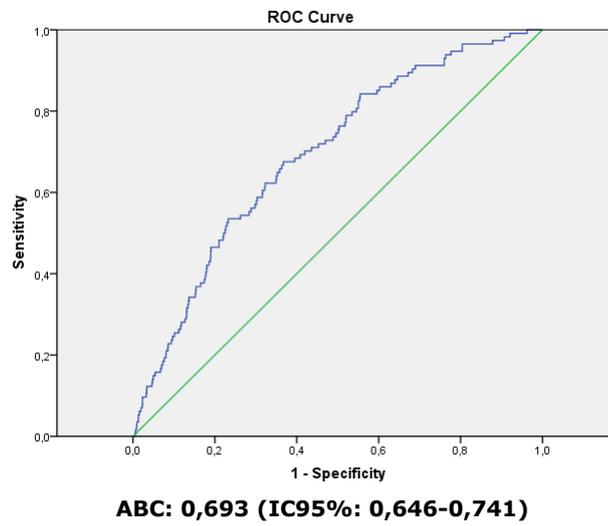


FIGURA 8: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE DIABETES GESTACIONAL"

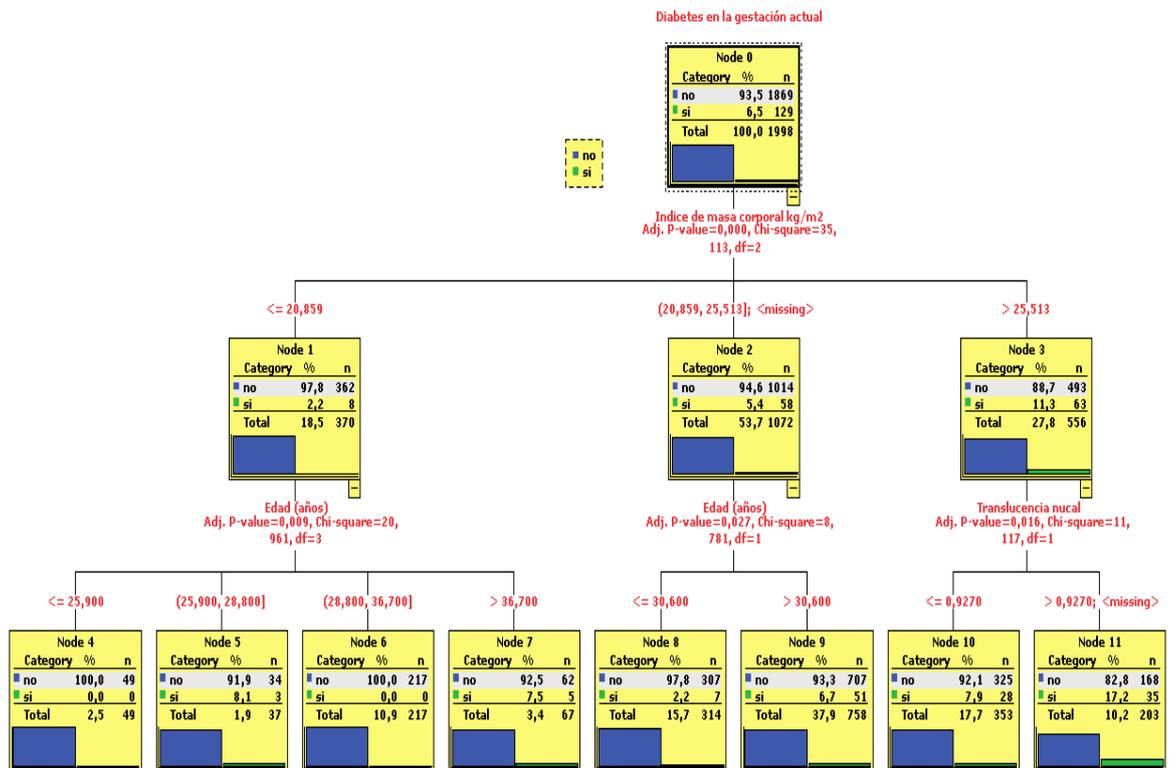
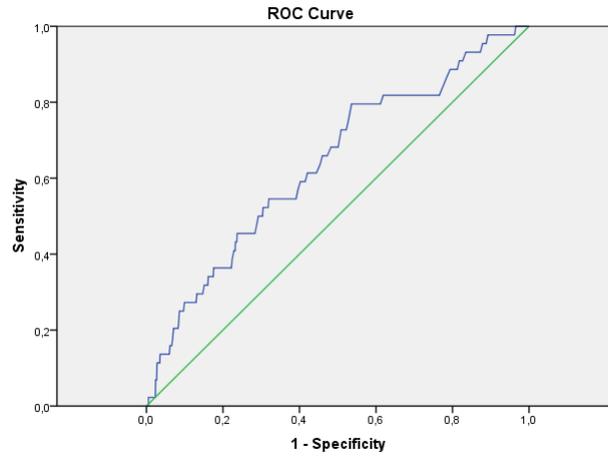


FIGURA 9: CURVA COR "RIESGO DE RPMPT"



ABC: 0,639 (IC95%: 0,555-0,724)

FIGURA 10: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE RPMPT"

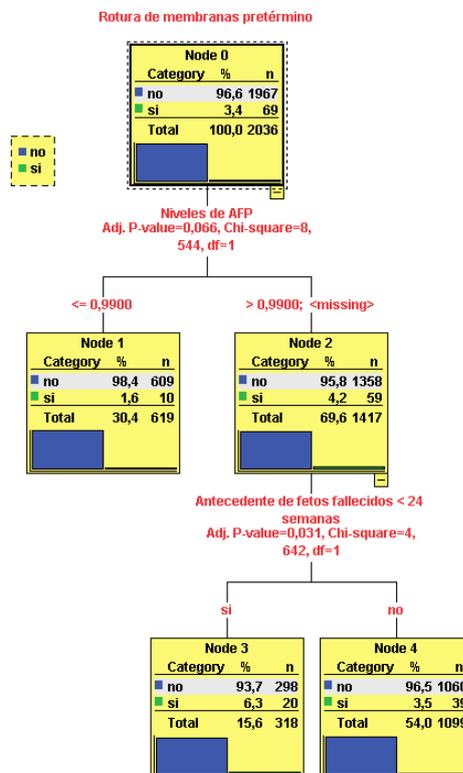
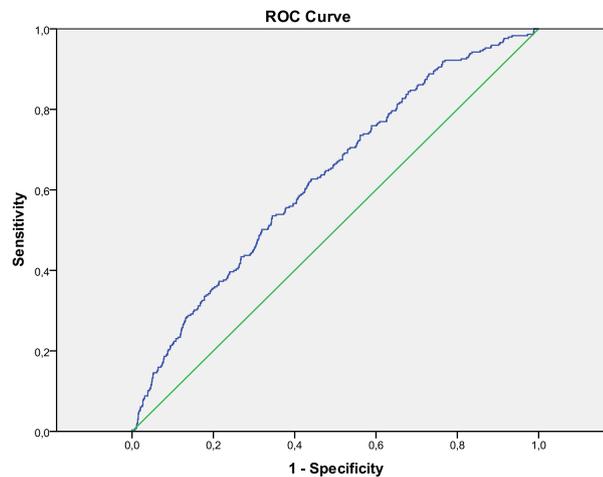
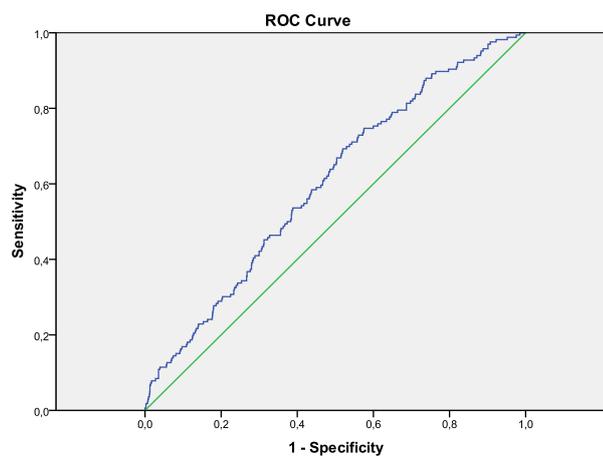


FIGURA 11: CURVA COR "RIESGO DE CESÁREA"

ABC: 0,630 (IC95%: 0,596-0,664)

FIGURA 12: CURVA COR "RIESGO DE RCP NEONATAL"

ABC: 0,602 (IC95%: 0,559-0,646)

FIGURA 13: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE CESÁREA"

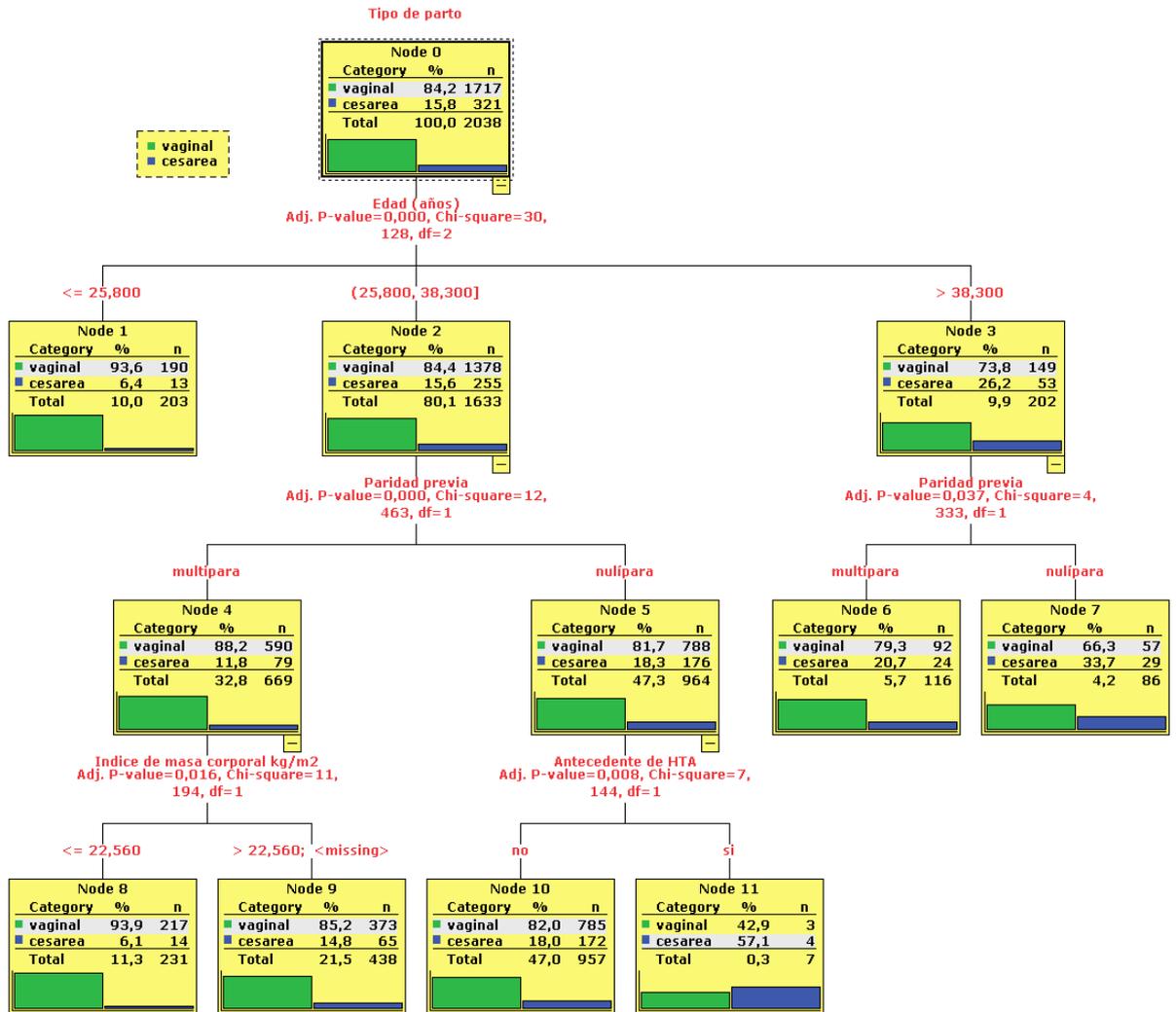


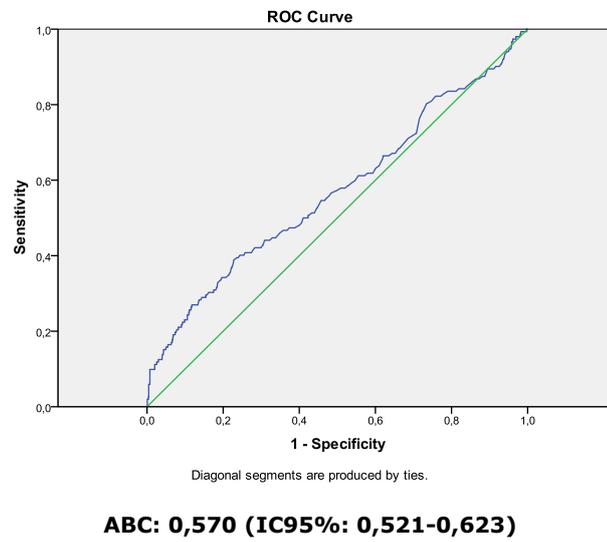
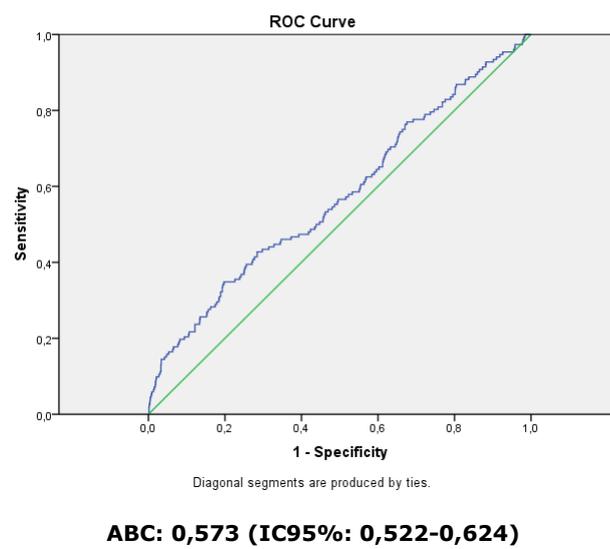
FIGURA 15: CURVA COR "RIESGO DE INGRESO EN UCIN"**FIGURA 16: CURVA COR "RIESGO DE RNPT"**

FIGURA 17: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE INGRESO EN UCIN"

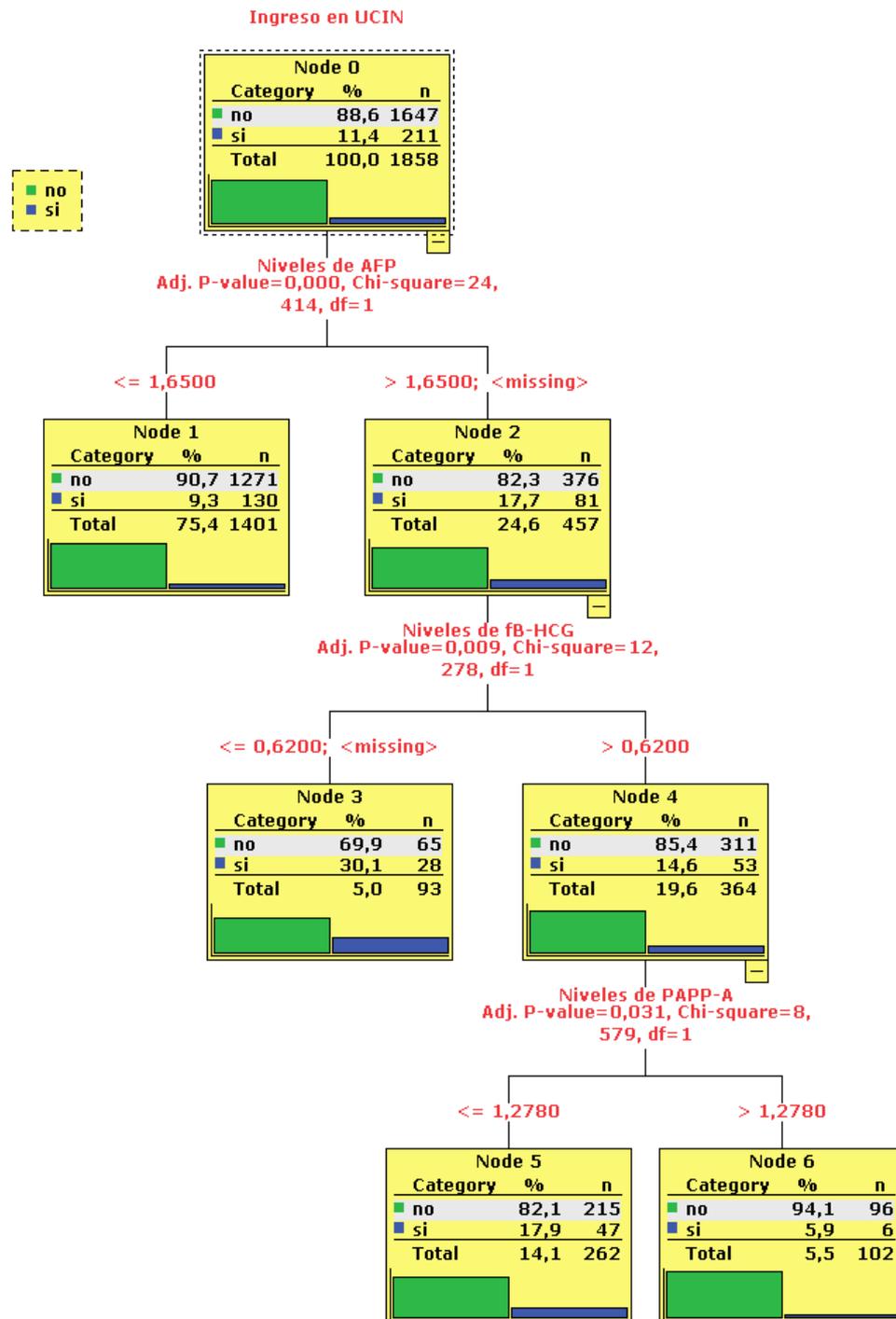


FIGURA 18: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE RNPT"

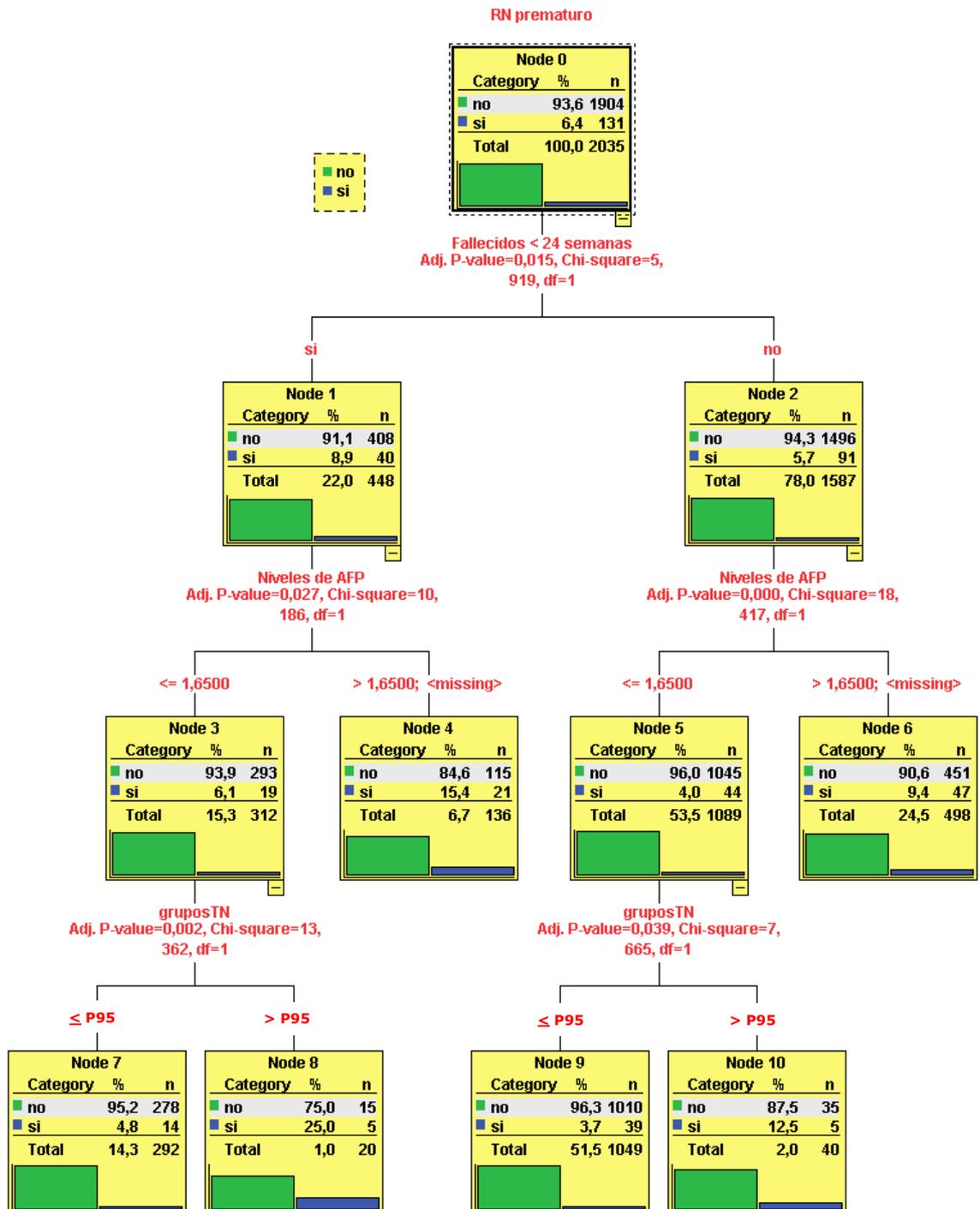


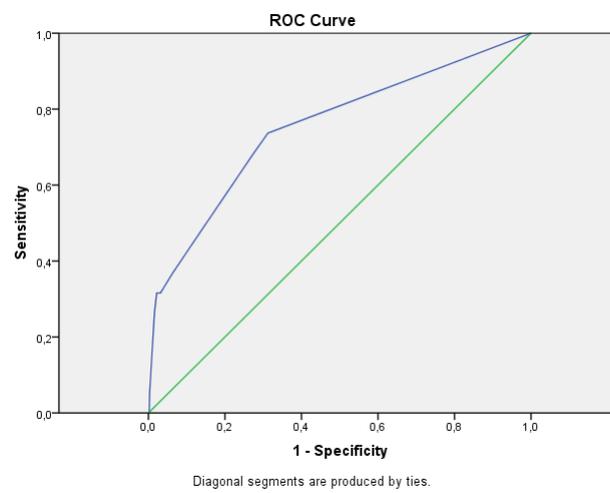
FIGURA 19: CURVA COR "RIESGO DE CIR"**ABC: 0,753 (IC95%: 0,627-0,878)**

FIGURA 20: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN "RIESGO DE CIR"

