



12-7-2024

Asociación entre niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre y riesgo de Preeclampsia y RCIU en pacientes del Hospital Calderón Guardia en el año 2022

Informe Final



Carlos Adrián Vindas Morera
POSGRADO MEDICINA MATERNO FETAL - UCR

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité de Investigación de la Unidad de Posgrado en Medicina Materno Fetal de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de la subespecialidad en Medicina Materno Fetal”

Dr. Rodrigo Azofeifa Soto

Tutor

Dr. Esteban Castillo Quesada

Coordinador Posgrado en Medicina Materno Fetal

Dr. Carlos Araya Fonseca

Coordinador Nacional del Sistema de Posgrado en Especialidades Médicas

Dr. Carlos Adrián Vindas Morera

Sustentante

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Agradezco y dedico este trabajo a mi familia, las personas que han estado cerca a través de estos tres años, que me han apoyado en momentos de trabajo exhaustivo y dedicación; sin ellos, no sería posible perseverar en este camino.

Agradezco también a mis profesores, a cada uno de los médicos asistentes especialistas, profesionales con la paciencia y vocación para enseñar el arte de la medicina en un campo tan extenso como es Medicina Materno Fetal.

TITULO DEL ESTUDIO: Asociación entre niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre y riesgo de Preeclampsia y RCIU en pacientes del Hospital Calderón Guardia en el año 2022

RESUMEN

Antecedentes

La Preeclampsia y RCIU (Restricción de Crecimiento Intrauterino) son dos de las principales complicaciones del embarazo que representan morbilidad materna y fetal significativa, por tal razón, es importante disponer de recursos para realizar un cribado de estas dos complicaciones de la manera más eficaz y de manera temprana. Este estudio se enfoca en la utilización de PAPP-A como marcador serológico en el primer trimestre del embarazo para evaluar su asociación con estas dos complicaciones.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo, en el que se incluyeron aleatoriamente 107 pacientes del Hospital Calderón Guardia con embarazos únicos a las cuales se les tomó una muestra para procesar PAPP-A entre las 11 y 13+6 semanas de embarazo, se dividió la muestra en 2 grupos: valores de alto riesgo (menor o igual a 4 UI/L) 49 casos y valores de bajo riesgo (mayor a 4 UI/L) 58 casos y se evaluó los desenlaces de estos embarazos. De estos 107 casos, en 3 de ellos no se logró obtener datos de los desenlaces.

Resultados

De los 104 casos evaluados, se presentó solamente 3 casos de preeclampsia de pretérmino (menor de 37 semanas) 3/104 un 2.9% del total de la muestra (1/49 en el grupo de alto riesgo para un 2% y 2/55 en el grupo de bajo riesgo para un 3.5%) valor de P 0.63; y solamente 4 casos de RCIU, de estos 4 casos, 2 fueron en el grupo de alto riesgo (2/47 para un 4.1%) y 2 en el grupo de bajo riesgo (2/53 para un 3.6%) valor de P 0.91. Como objetivo secundario, se presentó solamente 1 caso de cromosomopatía confirmada con cariotipo, se trató de un caso de Trisomía 21 el cual se presentó en el grupo de bajo riesgo (1/55 para un 1.8%, valor de P 0.34).

Conclusión

Se concluye que, en la muestra evaluada, no se establece relación estadísticamente significativa entre los valores bajo de PAPP-A en el I trimestre con desenlaces desfavorables como Preeclampsia, RCIU y cromosomopatía.

ABSTRACT

Background

Preeclampsia and IUGR (Intrauterine Growth Restriction) are two of the main complications of pregnancy that represent significant maternal and fetal morbidity and mortality. For this reason, it is important to have resources to screen for these two complications in the most effective and safe manner. early way. This study focuses on the use of PAPP-A as a serological marker in the first trimester of pregnancy to evaluate its association with these two complications.

Method

A retrospective descriptive observational study was carried out, in which 107 patients from the Calderón Guardia Hospital with singleton pregnancies were randomly included, from whom a sample was taken to process PAPP-A between 11 and 13+6 weeks of pregnancy, the sample in 2 groups: high risk values (less than or equal to 4 UI/L) 49 cases and low risk values (greater than 4 UI/L) 58 cases and the outcomes of these pregnancies were evaluated. Of these 107 cases, in 3 of them it was not possible to obtain data on the outcomes.

Results

Of the 104 cases evaluated, only 3 cases of preterm preeclampsia (less than 37 weeks) occurred 3/104, 2.9% of the total sample (1/49 in the high-risk group for 2% and 2/55 in the low risk group for 3.5%) P value 0.63; and only 4 cases of IUGR, of these 4 cases, 2 were in the high-risk group (2/47 for 4.1%) and 2 in the low-risk group (2/53 for 3.6%) P value 0.91 . As a secondary outcome, only 1 case of chromosome disease confirmed with karyotype was presented, it was a case of Trisomy 21 which occurred in the low risk group (1/55 for 1.8%, P value 0.34).

Conclusion

It is concluded that, in the sample evaluated, no statistically significant relationship is established between low PAPP-A values in the first trimester with unfavorable outcomes such as Preeclampsia, IUGR and chromosomopathy.

INTRODUCCIÓN

La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) fue identificada por primera vez en 1974 (1), deriva principalmente del sincitiotrofoblasto, el gen que la codifica está localizado en el cromosoma 9q33.1. La proteína es secretada como un homodímero unido por disulfuro con un peso molecular de 400.000 g/mol (2,3,4). Casi toda la PAPP-A circulante está unida covalentemente a proMBP (proforma de proteína básica mayor eosinofílica), esto implica una particularidad importante en cuanto al tipo de análisis de laboratorio que se realice para cuantificarla, ya que para determinar el antígeno de PAPP-A, se requiere de anticuerpos monoclonales (5). La evidencia establece que la PAPP-A es una metaloproteinasa de la proteína ligadora de factor de crecimiento similar a insulina (IGF) aumentando su biodisponibilidad local, éste a su vez es considerado mitogénico, anti-apoptótico, controla la captación de aminoácidos y glucosa, y es importante para el crecimiento de las células humanas en la mayoría de los tejidos, incluyendo por supuesto los tejidos fetales; también juega un rol autocrino y paracrino en la invasión trofoblástica (6,7).

Los niveles maternos de PAPP-A son detectables poco después de la implantación, y se incrementan durante el embarazo con un tiempo de duplicación de 3-4 días durante el primer trimestre (figura 1), con niveles máximos al término (8,9).

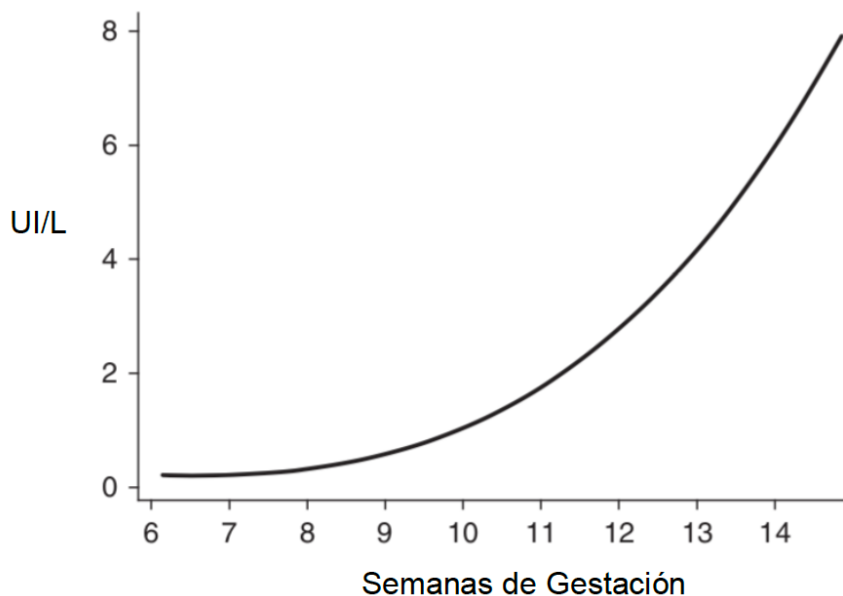


Figura 1. Nivel Medio de PAPP-A en el I trimestre en 34,951 embarazos normales. (5)

Debido a este incremento, la interpretación de los niveles es dependiente de la edad gestacional, razón por la cual es común que en la práctica clínica se utilice MoM

(múltiplos de la Media) como una expresión de la concentración de PAPP-A independiente de la edad gestacional (5). El valor de MoM es calculado dividiendo el valor observado entre el valor esperado del biomarcador (10).

Se ha observado que la concentración de PAPP-A refleja el volumen placentario y probablemente la cantidad de tejido trofoblástico, no es de sorprenderse su asociación a eventos obstétricos adversos (ej. Restricción de crecimiento intrauterino, preeclampsia) cuando los niveles séricos están disminuidos (5,11,12).

En la literatura existen publicados múltiples estudios con relación a este tema, autores en distintos países han investigado, tratando de establecer la asociación entre niveles bajos de PAPP-A y eventos obstétricos adversos como preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, óbito fetal y parto pretérmino. Más allá de la utilidad también ampliamente estudiada en el tamizaje de cromosomopatías. Los estudios publicados, han sido tanto con la PAPP-A de manera independiente, así como en conjunto con otros marcadores tanto bioquímicos como ultrasonográficos, por ejemplo: doppler de las arterias uterinas, β gonadotropina coriónica humana (β -hCG) libre, alfafetoproteína (AFP) y factor de crecimiento placentario (PLGF por sus siglas en inglés).

La intención de estos estudios es validar la utilidad que tendría a nivel práctico, la medición de PAPP-A en programas de cribado, su utilidad y aplicabilidad a la práctica clínica. Por ejemplo, las calculadoras de riesgo de preeclampsia de organizaciones de prestigio como Barcelona Fetal y la Fundación de Medicina Fetal (FMF por sus siglas en inglés), incluyen el nivel de PAPP-A como parte de los parámetros para calcular el riesgo de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo (13,14).

Algunos autores piensan que si bien el reconocimiento de los factores de riesgo clínicos (pe. hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional, síndrome antifosfolípido, enfermedad renal, edad materna avanzada, antecedente de preeclampsia, obesidad) puede ser útil en la práctica para identificar mujeres en riesgo, no es una herramienta suficiente para predecir efectivamente el riesgo de preeclampsia (10,15,16).

Dado que la preeclampsia es un desorden multisistémico que afecta 2-8% de las mujeres embarazadas, que a nivel mundial causa 76000 muertes maternas y 500000 muertes fetales/neonatales cada año; y su asociación con restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) por la perfusión uteroplacentaria inadecuada es causante también de morbimortalidad neonatal importante, los esfuerzos de la investigación van dirigidos hacia la predicción, y por ende, las medidas preventivas de esta patología, de ellas la que

presenta mayor evidencia es el uso de la aspirina a dosis bajas desde el primer trimestre (10,17).

Existen publicados varios modelos de predicción de preeclampsia, de ellos el que tiene la mayor validación a través de estudios en distintas poblaciones de diferentes regiones del mundo, es el modelo de predicción de FMF (17), del cual existe una calculadora de riesgo disponible en línea (14) que utiliza el algoritmo establecido en el estudio de Tan y colaboradores (4,18,19).

En embarazos euploides, el valor de PAPP-A en MoM menor al Percentilo 5% (0.4 MoM) está presente en 8-23% de mujeres con PE (preeclampsia) (11,20,21), por tal razón un solo biomarcador no es exacto como test predictor para PE (4).

Un metanálisis reciente que incluyó 8 estudios y 132 076 mujeres embarazadas en el primer trimestre, demostró que la concentración de PAPP-A menor al percentilo 5% se asocia al riesgo de desarrollar PE con un OR (odds ratio) de 1.94 (IC 95 %, 1,63–2,30). Tiene una tasa de detección del 16 % (9 %–28 %) con una tasa de falsos positivos del 8 % para predecir la PE (22).

Existen publicados varios estudios donde se analiza la PAPP-A como predictor independiente de eventos adversos, incluyendo preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino.

En el 2002 Smith y colaboradores en Reino Unido, en un estudio con 8839 mujeres, observaron que pacientes con un valor de PAPP-A en el percentilo 5% o menor entre las semanas 8-14 tuvieron un riesgo aumentado de RCIU [OR ajustado, 2.9; 95% intervalo de confianza (IC), 2.0-4.1] y preeclampsia [OR ajustado, 2.3; 95% intervalo de confianza (IC), 1.6-3.3] ambos con significancia estadística $P < 0.001$ (23). Estos mismos investigadores publican en el 2006 un estudio multicéntrico con 8483 mujeres en Escocia, observaron que aquellas con niveles de PAPP-A en percentilo 5% o menos en las semanas 10-14 se asoció a bebés pequeños para la edad gestacional (PEG) [OR ajustado, 2.8; 95% intervalo de confianza (IC), 1.9-4.1] (24).

En el 2010, un grupo de investigadores finlandeses publicó un estudio con 19 536 mujeres, captaron un total de 921 pacientes con niveles de PAPP-A en el percentilo 5% o menos (≤ 0.3 MoM), se observó un 3.8% de recién nacidos PEG contra un 1.1% el grupo control (OR, 3.41; 95% IC, 1.76-7.32) (25). En el 2016, Kaijomaa y colaboradores también de Finlandia, publicaron un estudio con 68 861 mujeres, captaron y dieron seguimiento a 961 pacientes con niveles de PAPP-A en el percentilo 5% o menos (≤ 0.3 MoM) en las

cuales se observó con mayor frecuencia preeclampsia (OR 10.9, 95% IC 4.3-27.6) y recién nacidos PEG (OR 4.9, 95% IC 3.2-7.5) ambos con $P < 0.001$ (26).

No existe según nuestro conocimiento hasta el momento ningún estudio publicado a nivel centroamericano con niveles de PAPP-A. Se ha observado en otras latitudes que los valores pueden variar entre poblaciones, hay factores sociodemográficos que pueden afectar variables bioquímicas, este fenómeno es difícil de explicar, de hecho, usualmente no se logra dar una explicación contundente, sin embargo, ocurre. Es por lo que el aporte de este estudio podría ser valioso. El problema en este caso de no tener datos propios, datos de la población que se atiende, podría solucionarse a través de un estudio como este.

Para nuestro conocimiento, este estudio es el primero que se realiza en Costa Rica y Centroamérica describiendo los valores de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo y su posible relación con los eventos adversos ya explicados.

MÉTODOS

El protocolo de este estudio, contó con la aprobación del Comité Ético Científico del Hospital México, este fue el comité acreditado oficial que fue asignado para la evaluación del protocolo.

Se tomó del laboratorio del Hospital Calderón Guardia, los datos (número de identificación) de las pacientes a quienes se les había tomado una muestra de sangre para procesamiento de PAPP-A en el año 2022. Posteriormente, se revisó el expediente de cada paciente a través del EDUS (expediente digital único en salud) y de esa revisión, se construyó una tabla en Excel, donde a cada paciente se le asignó un número de consecutivo cronológicamente de acuerdo con la fecha en que se le tomó la muestra y de esa manera se mantuvo la anonimización de los datos, así mismo, de esa revisión de expedientes se extrajo solamente las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión respectivos.

Criterios de inclusión:

- Embarazo entre 11.0 y 14.0 semanas al momento en que se tomó la muestra de sangre
- Embarazo único
- Mayor de edad
- Haber tenido el nacimiento en el Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia

Criterios de exclusión:

- Menores de edad
- Haber tenido el nacimiento en un hospital o clínica fuera de la CCSS (privado)

-Embarazos múltiples (gemelares, triples)

-Embarazos en los cuales al momento de la toma de la muestra de sangre tuviera menos de 11.0 semanas o más de 14.0 semanas

De acuerdo con los niveles séricos de PAPP-A cada una de las pacientes se clasificó como de bajo (menor o igual a 4 UI/L) o alto riesgo (mayor a 4UI/L), luego, utilizando EDUS, se investigó cada caso y se obtuvo la información de si finalmente presentó preeclampsia, RCIU o cromosomopatías fetales.

Objetivo general:

Analizar la existencia o no de la asociación de niveles séricos bajos de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo, con la incidencia de preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino

Objetivos específicos:

- Describir los niveles séricos de PAPP-A en la población de estudio
- Describir la incidencia de preeclampsia menor a 37 semanas en la población de estudio
- Describir la incidencia de restricción de crecimiento intrauterino en la población de estudio
- Describir la incidencia de anomalías cromosómicas en la población de estudio

El estudio tiene los primeros objetivos de tipo descriptivo, con variables cualitativas y cuantitativas, por lo que se hizo distribuciones de frecuencias y se elaboraron cuadros resumen con los valores absolutos y relativos.

Para cumplir los objetivos analíticos que buscan valorar la asociación entre niveles bajos de PAPP-A con la preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino y cromosomopatías se realizó cuadros cruzados y se aplicó la prueba de chi-cuadrado para la comparación de proporciones bajo la hipótesis nula de independencia.

Para el análisis y procesamiento de los datos se usó el software Microsoft Excel versión 16.80 y SPSS *Statistics* versión 11.

RESULTADOS

Se analizó de manera retrospectiva a 107 mujeres embarazadas cuya muestra fue tomada bajo el procedimiento descrito y criterios descritos anteriormente, con edades entre 21 y 45 años. De ellas, 11 mujeres con diagnóstico de Hipertensión Arterial Crónica, y de las 107 mujeres, solamente 1 con antecedente de haber desarrollado preeclampsia en embarazo anterior. Se obtuvieron niveles de PAPP-A de entre 1 y 22 UI/L, muestras procesadas en el laboratorio del Hospital Calderón Guardia con equipo Roche®. En la muestra analizada, a 35 pacientes se les indicó Aspirina por parte de los médicos tratantes. En 3 casos no se logró obtener los datos del desenlace de los embarazos.

De los 104 casos evaluados, se presentó solamente 3 casos de preeclampsia de pretérmino (menor de 37 semanas) 3/104 un 2.9% del total de la muestra (1/49 en el grupo de alto riesgo para un 2% y 2/55 en el grupo de bajo riesgo para un 3.5%) valor de P 0.63 (cuadro 1 y gráfico 1); y solamente 4 casos de RCIU, de estos 4 casos, 2 fueron en el grupo de alto riesgo (2/47 para un 4.1%) y 2 en el grupo de bajo riesgo (2/53 para un 3.6%) valor de P 0.91 (cuadro 2 y gráfico 2).

Riesgo Nivel PAPP-A	Desarrolló preeclampsia		Normal		Total	Valor de p 0,63
	#	%	#	%		
Alto riesgo <4	1	2,0	48	98,0	49	
Bajo riesgo 4+	2	3,6	53	96,4	55	
Total	3	2,9	101	97,1	104	

Cuadro 1. Preeclampsia Pretérmino

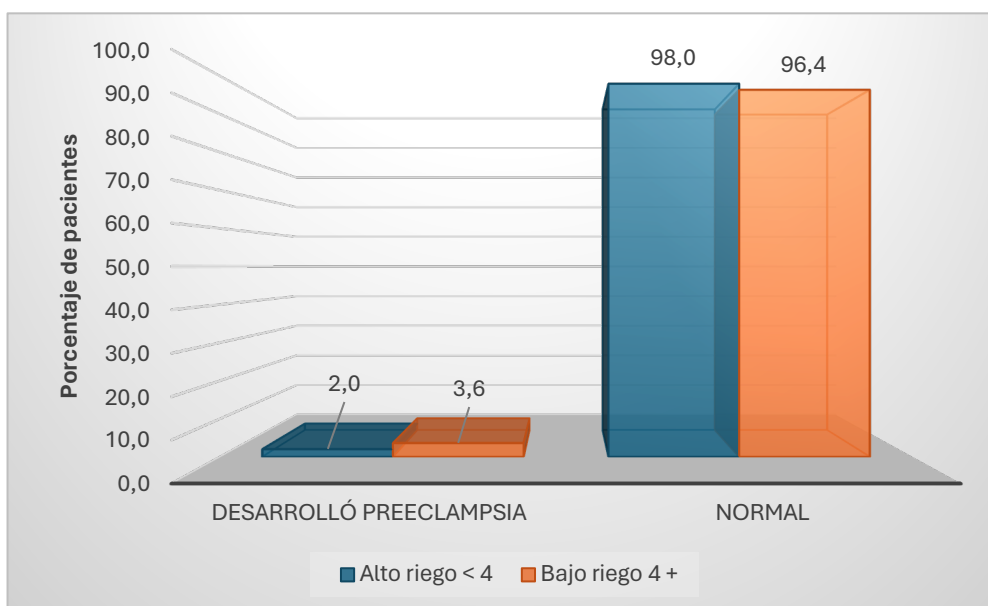


Gráfico 1. Preeclampsia Pretérmino

Riesgo Nivel PAP	Desarrolló RCIU		Normal		Total	Valor de p
	#	%	#	%		
Alto riesgo < 4	2	4,1	47	95,9	49	0,91
Bajo riesgo 4 +	2	3,6	53	96,4	55	
Total	4	3,8	100	96,2	104	

Cuadro 2. Restricción de Crecimiento Intrauterino

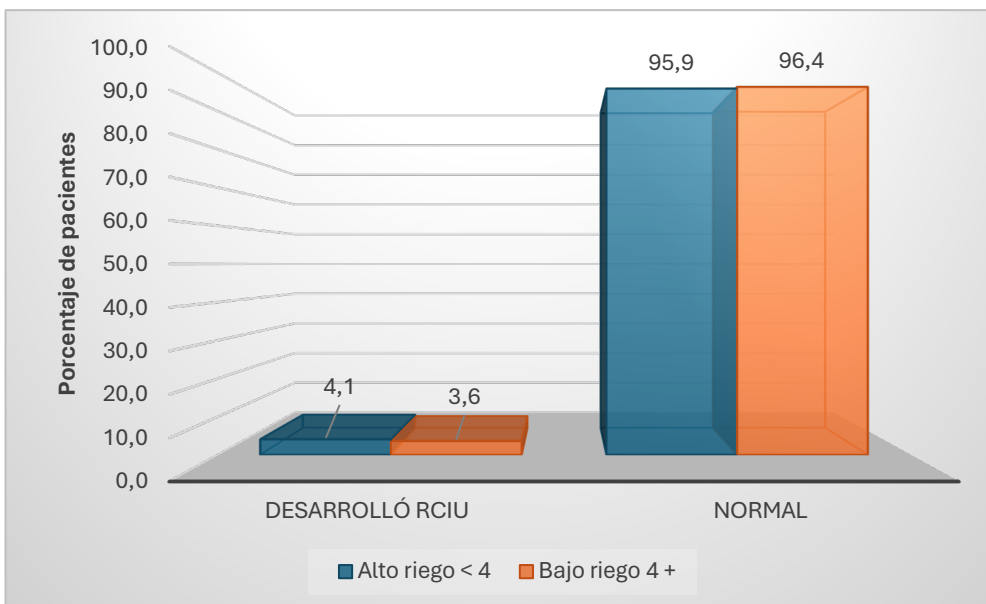


Gráfico 2. Restricción de Crecimiento Intrauterino

Como objetivo secundario, se presentó solamente 1 caso de cromosomopatía confirmada con cariotipo, se trató de un caso de Trisomía 21 el cual se presentó en el grupo de bajo riesgo (1/55 para un 1.8%, valor de P 0.34) (cuadro 3 y gráfico 3).

Riesgo Nivel PAP	Dx de Cromosomopatía		Normal		Total	Valor de p
	#	%	#	%		
Alto riesgo < 4	0	0,0	49	100,0	49	0,34
Bajo riesgo 4 +	1	1,8	54	98,2	55	
Total	1	1,0	103	99,0	104	

Cuadro 3. Cromosomopatía

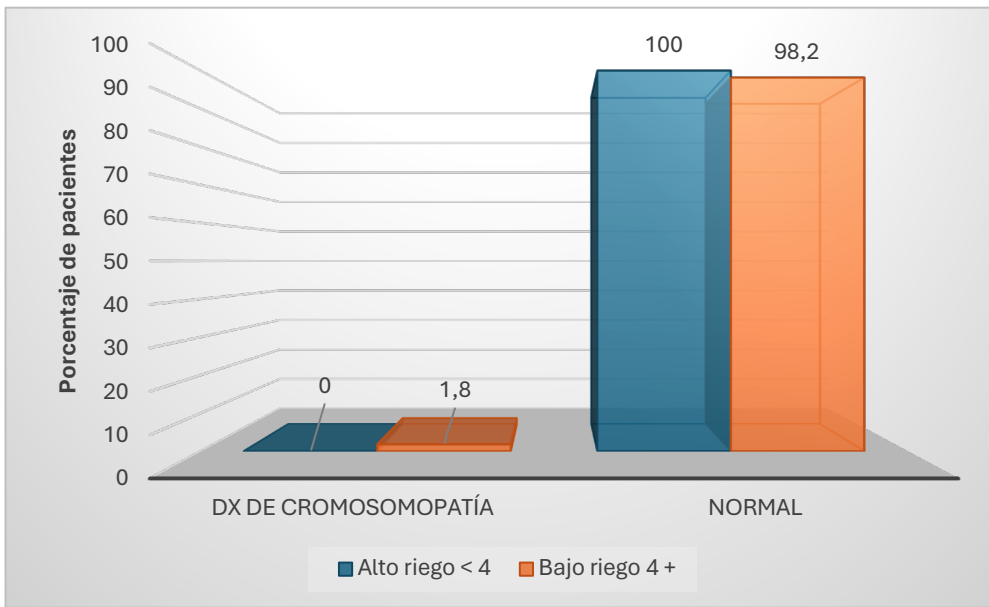


Gráfico 3. Cromosomopatía

DISCUSIÓN

En la muestra en cuestión no se establece asociación entre niveles bajos de PAPP-A (alto riesgo), con mayor incidencia de PE y RCIU, tampoco se establece asociación entre niveles bajos de PAPP-A con mayor incidencia de Cromosomopatías. Es evidente que una de las principales limitaciones de este análisis, es que es una muestra muy pequeña; cuando se intenta realizar análisis estadístico en temas relacionados a preeclampsia, usualmente se necesitará muestras mucho más grandes para poder obtener datos más contundentes. Además, dentro de los múltiples factores de riesgo para desarrollo de preeclampsia, se podría filtrar la muestra según esos factores y según el uso o no de Aspirina. Los valores de PAPP-A idealmente deben expresarse en MoM (múltiplos de la media), para eliminar la variación con la edad gestacional, a futuro puede utilizarse un instrumento de validación, por ejemplo, el de FMF para validar los resultados de las pruebas.

A pesar de las limitaciones mencionadas, este es según nuestro conocimiento, la primera serie descrita en nuestro medio de niveles de PAPP-A en el primer trimestre, y sirve como un punto de partida para futuros protocolos en los que se aplique algunas de las mejoras como las mencionadas en este caso.

CONCLUSIONES

En esta serie de 107 mujeres embarazadas del Hospital Calderón Guardia en el año 2022, no se establece asociación entre niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre del embarazo y el desarrollo posterior de preeclampsia pretérmino y RCIU. Tampoco se establece relación con cromosopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118:223–36. doi: 10.1016/0002-9378(74)90553-5.
2. Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem.* 2000 Oct 6;275(40):31128-33. doi: 10.1074/jbc.M001384200.
3. Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, Boldt HB, Kristensen L, Sottrup-Jensen L, Oxvig C. Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein. Disulfide structure and carbohydrate attachment. *J Biol Chem.* 2003 Jan 24;278(4):2106-17. doi: 10.1074/jbc.M208777200
4. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
5. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Sep;89(9):1118-25. doi: 10.3109/00016349.2010.505639.
6. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995 Feb;16(1):3-34. doi: 10.1210/edrv-16-1-3.
7. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol.* 1998 May 25;140(1-2):19-24. doi: 10.1016/s0303-7207(98)00024-0.

8. Smith R, Bischof P, Hughes G, Klopper A. Studies on pregnancy-associated plasma protein A in the third trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979 Nov;86(11):882-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1979.tb10716.x.
9. Bischof P, DuBerg S, Herrmann W, Sizonenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and hCG in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Oct;88(10):973-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb01683.x.
10. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1071-S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.
11. Crosley EJ, Durland U, Seethram K, MacRae S, Gruslin A, Christians JK. First-trimester levels of pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2) in the maternal circulation are elevated in pregnancies that subsequently develop preeclampsia. *Reprod Sci.* 2014 Jun;21(6):754-60. doi: 10.1177/1933719113512532.
12. 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 Jan;31(1):15-9. doi: 10.1002/uog.5165.
13. <http://medicinafetalbarcelona.org/calcul/> © 2020 Fundación Medicina Fetal Barcelona
14. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester> © 2022 The Fetal Medicine Foundation
15. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul;213(1):62.e1-62.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.018.
16. Wallenburg HC. Prevention of pre-eclampsia: status and perspectives 2000. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Jan;94(1):13-22. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00303-1.
17. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
18. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani

- JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Aug;52(2):186-195. doi: 10.1002/uog.19112.
19. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:199.e1-13. doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1087
 20. 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 Oct;25(10):949-53. doi: 10.1002/pd.1251.
 21. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, Hankins G, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Vidaver J, D'Alton ME. 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 Oct;191(4):1446-51. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.052.
 22. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Mar;37(3):253-265. doi: 10.1002/pd.5001
 23. 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 Apr;87(4):1762-7. doi: 10.1210/jcem.87.4.8430.
 24. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, Cameron AD, Connor MJ, Dobbie R. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):161-6. doi: 10.1097/01.AOG.0000191302.79560.d8.
 25. Marttala J, Peuhkurinen S, Laitinen P, Gissler M, Nieminen P, Ryyanen M. Low maternal PAPP-A is associated with small-for-gestational age newborns and stillbirths. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Sep;89(9):1226-8. doi: 10.3109/00016349.2010.493195.

26. Kaijoma M, Rahkonen L, Ulander VM, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, Stefanovic V. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jan;136(1):76-82. doi: 10.1002/ijgo.12002.