



# clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



ORIGINAL

## Comparación de biomarcadores de primer trimestre en gestantes normotensas según su grado de obesidad en el tercer trimestre



A. Varo Muñoz<sup>a</sup>, L. Molinero Delgado<sup>b</sup>, C. Marcos Alonso<sup>b</sup>, I. Gabaldón-Rodríguez<sup>a</sup>,  
A. Vilches-Arenas<sup>c</sup> y M. Ortega-Calvo<sup>a,d,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro de Salud Las Palmeritas, Sevilla, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Montequinto, Sevilla, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>d</sup> CIBER Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Recibido el 21 de septiembre de 2019; aceptado el 21 de febrero de 2020

Disponible en Internet el 8 de mayo de 2020

### PALABRAS CLAVE

Embarazo;  
Sobrepeso;  
Obesidad;  
Modelos logísticos;  
Proteínas  
placentarias;  
Atención Primaria

### Resumen

**Introducción:** Nuestro trabajo tiene como objetivo aumentar la eficiencia del cribado de aneuploidías del primer trimestre de la gestación mediante la creación de modelos predictivos que sirvan para identificar gestantes en riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad en el tercer trimestre e instaurar medidas preventivas de obesidad a partir de ellos.

**Métodos:** Estudio observacional de tipo ambispectivo realizado en atención primaria, en el que se han recogido un total de 380 registros correspondientes a otros tantos embarazos. Se han muestreado 6 centros de salud con las variables siguientes: edad en la gestación, proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A) (mU/ml), gonadotropina coriónica humana (b-HCG) (ng/ml), semana de recogida de la muestra para el cribado de primer trimestre, índice de masa corporal (IMC) a las 12 y a las 28 semanas de gestación, TSH a las 12 semanas de gestación, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM) a las 12 y a las 28 semanas de gestación. Se recodificó la variable IMC a las 28 semanas, clasificando a las embarazadas en peso normal (IMC < 25), sobrepeso (IMC 25-29,99) y obesas (IMC ≥ 30). El IMC a las 28 semanas recodificada fue la variable resultado del modelo de regresión logística ordinal. Utilizamos el estudio ANOVA de varios factores para discernir diferencias entre las presiones arteriales. Se aceptó un error alfa del 5%.

**Resultados:** Las medianas de la PAPP-A y de b-HCG medidas en el primer trimestre son menores de manera progresiva en los grupos de gestantes con normopeso, sobrepeso y obesidad observadas en el tercer trimestre. Estos valores son predictores del peso en el tercer trimestre

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mortega7@us.es](mailto:mortega7@us.es) (M. Ortega-Calvo).

<https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.02.001>

0210-573X/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(regresión logística ordinal) (PAPP-A:  $p=0,022$ ; b-HCG:  $p=0,002$ ). Ninguna gestante desarrolló preeclampsia. Las PAS, PAD y PAM en el tercer trimestre fueron significativamente diferentes (ANOVA de varios factores;  $p < 0,05$ ).

**Discusión:** La regresión logística ordinal demuestra que la disminución de los valores observada de PAPP-A y de b-HCG en el primer trimestre es predictora del grado de obesidad de forma significativa y gradual en una muestra de gestantes normotensas. No hemos querido confeccionar un modelo de regresión ordinal incluyendo el IMC de las 12 semanas por la colinealidad interna que aportaría al estar basada la variable resultado en él. El efecto predictor de la b-HCG es más homogéneo que el de la PAPP-A para el estado de sobrepeso y obesidad.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Pregnancy;  
Overweight;  
Obesity;  
Logistic models;  
Placental proteins;  
Primary Health Care

## Comparison of first trimester biomarkers in normotensive pregnancies according to their level of obesity in the third trimester

### Abstract

**Introduction:** This study aims to improve the efficiency of aneuploidy screening in the first trimester of pregnancy by creating predictive models that serve to identify pregnant women at risk of becoming overweight or obese in the third trimester and to using them to implement preventive measures of obesity.

**Methods:** An ambispective, observational, primary care study was conducted in which a total of 380 records corresponding to as many pregnancies were collected. Samples were collected from patients of 6 health centres, in order to determine the following variables: age at gestation, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) (mU/ml), human chorionic gonadotropin (b-HCG) (ng/ml), sample collection week for first trimester screening, body mass index at 12 and 28 weeks gestation (BMI), TSH at 12 weeks gestation, and systolic, diastolic, and mean arterial blood pressure (SBP, DBP, and MBP, respectively) at 12 and 28 weeks gestation. The BMI variable was recoded at 28 weeks, classifying pregnant women as normal weight (BMI < 25), overweight (BMI 25-29.99), or obese (BMI  $\geq 30$ ). The recoded BMI at 28 weeks was the variable resulting from the ordinal logistic regression model. An ANOVA study of several factors was used to discern differences between arterial pressures. A 5% alpha error was accepted.

**Results:** The PAPP-A and b-HCG medians measured in the first trimester are progressively lower in the groups of pregnant women with normal weight, overweight, and obesity observed in the third trimester. These values are predictors of the weight in the third trimester (ordinal logistic regression) (PAPP-A:  $P = .022$ ; b-HCG:  $P = .002$ ). No pregnant woman developed pre-eclampsia. The SBP, DBP, and MBP in the third trimester were significantly different (ANOVA in several factors;  $P < .05$ ).

**Discussion:** The ordinal logistic regression demonstrates that the decrease in the observed values of PAPP-A and b-HCG in the first trimester is a predictor of the level of significant and gradual obesity in a sample of normotensive pregnant women. An ordinal regression model including the 12-week BMI was not made due to the internal collinearity that it would provide if the result variable was based on it. The predictive effect of b-HCG is more homogeneous than that of PAPP-A for the level of overweight and obesity.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas y es la principal preocupación sanitaria y social en el mundo desarrollado y, cada vez más, en los países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en algunos países europeos su prevalencia se ha triplicado desde 1980 y continúa aumentando de manera alarmante. Hoy en día la obesidad es la segunda causa de muerte susceptible de prevención en América y Europa<sup>2</sup>.

El número de mujeres en edad fértil con sobrepeso ha aumentado en las últimas décadas, así como la obesidad en gestantes. El sobrepeso y la obesidad maternos están

asociados a múltiples complicaciones tanto neonatales como obstétricas<sup>3</sup>.

El sobrepeso materno incrementa la predisposición de obesidad y diabetes tipo 2 en la descendencia. Algunos de los factores determinantes son la sobrenutrición fetal y la hiperinsulinemia resultante. Alteraciones en el ambiente prenatal pueden producir efectos deletéreos en el desarrollo celular, tisular y orgánico de la descendencia, así como en su función<sup>1</sup>.

La proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A) es una proteína utilizada en obstetricia de forma rutinaria para el cribado de aneuploidías del primer trimestre. Diversos estudios están mostrando una asociación entre niveles

bajos de PAPP-A y distintos eventos adversos obstétricos como prematuridad, diabetes gestacional, crecimiento intrauterino retardado e hipertensión arterial<sup>4</sup>.

La gonadotropina coriónica humana (b-HCG) es crítica para el inicio y mantenimiento de la gestación. Es un marcador pronóstico y diagnóstico de la viabilidad del embarazo, usado en el cribado del primer trimestre. En gestantes con sobrepeso u obesidad se han identificado al inicio del embarazo niveles más bajos de b-HCG pero suficientes para el mantenimiento del mismo<sup>5</sup>.

Dado el aumento de las cifras de obesidad tanto en edad infantil como en adultos, este tema está siendo ampliamente estudiado en los últimos años. Estudios previos como SCOPE han demostrado que el tratamiento en gestantes con obesidad puede reducir el desarrollo de obesidad en su descendencia<sup>6</sup>.

Este trabajo está enmarcado dentro del proyecto CRIOBES que tiene como objetivo aumentar la eficiencia del cribado del primer trimestre de la gestación mediante la creación de modelos predictivos que sirvan para identificar gestantes en riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad en el tercer trimestre de la gestación e instaurar medidas preventivas a partir de ellos. Nuestro objetivo en este artículo ha sido estudiar el comportamiento de los biomarcadores utilizados en el cribado de primer trimestre junto con otros observados dentro del Proceso Asistencial Embarazo (PAIEmb) en grupos de gestantes discriminadas por su peso en el tercer trimestre del embarazo. Aunque posea elementos inferenciales, es un trabajo primordialmente descriptivo.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional de carácter ambispectivo que se viene llevando a cabo en el Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla (DSAPSe) desde hace más de 5 años. Se han recogido un total de 380 registros correspondientes a otros tantos embarazos. Cada gestante ha aportado uno solo, no teniéndose en cuenta el orden de paridad. No hay ninguna información de varios embarazos en la misma mujer. Todas son gestaciones únicas. Todos los registros han sido incidentes, aunque se ha recogido información de hasta 6 meses atrás. No se recogieron variables sobre si la gestación era espontánea o mediante fecundación in vitro, sobre si la madre era fumadora o no durante la gestación o anteriormente, ni sobre la etnia. La variable diabetes gestacional (categórica; sí/no) se analizó en el modelo multivariante de regresión ordinal como independiente.

Se han muestreado 6 centros de salud (Amante Laffón, Esperanza Macarena, Las Palmeritas, El Greco, Ronda Histórica y Montequinto) del DSAPSe. Se gestionó el permiso del Comité de Ética Local para la primera fase de este proyecto (CRIVENTOS-CRIOBES) en el año 2013. Se han analizado las variables siguientes: edad en la gestación, PAPP-A (mU/ml), b-HCG (ng/ml), semana de recogida de la muestra para el cribado de primer trimestre, índice de masa corporal a las 12 y a las 28 semanas de gestación (IMC), TSH a las 12 semanas de gestación (unidades internacionales), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) a las 12 y a las 28 semanas de gestación. La fórmula empleada para estimar

la PAM fue:  $PAD + (PAS - PAD) / 3$ <sup>7</sup>. Todas las presiones arteriales están medidas en mm de Hg. El IMC se calculó mediante la fórmula clásica de Quetelet<sup>8</sup>. Los datos de PAPP-A, b-HCG y semana de recogida de la muestra para el cribado de primer trimestre fueron recogidos de la aplicación corporativa siPACAC<sup>9</sup>.

Se confeccionó una estadística descriptiva de las variables implicadas. Se realizó un análisis de la información no disponible. Se recodificó la variable IMC a las 28 semanas, clasificando a las embarazadas en peso normal (IMC < 25), sobrepeso (IMC 25-29,99) y obesas (IMC ≥ 30). Se realizaron estimaciones comparativas de las diversas variables observadas a las 12 semanas con respecto al estado del peso corporal de la embarazada a las 28 semanas. Las herramientas de análisis inferencial fueron el análisis de la varianza para varios factores y la regresión logística ordinal<sup>10</sup>. Se aceptó un error alfa del 5%.

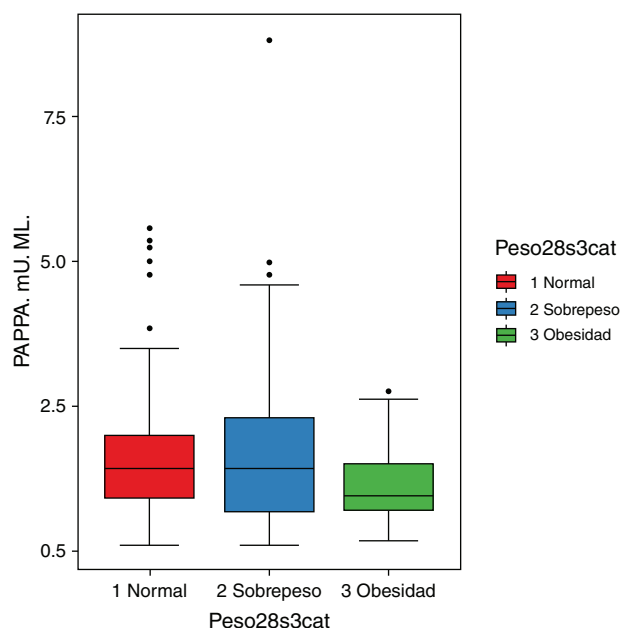
El cotejo estadístico se llevó a cabo mediante el paquete R versión 3.5.3 (*Great Truth*) mediante la interfaz R Commander<sup>11</sup> versión 2.5-2 (plug-in KMGgplot2, ROC, NMBU, Optim Classifier, Pca Robust y Plot by Groups)<sup>12</sup>.

## Resultados

Los valores descriptivos de las variables analizadas están en la [tabla 1](#).

En la [tabla 2](#) se pueden observar las categorías de peso de las gestantes a las 12 y a las 28 semanas. Las [figuras 1 y 2](#) muestran los diagramas de cajas y bigotes de las variables PAPP-A y b-HCG medidas a las 12 semanas de gestación y clasificadas según el grado de obesidad a las 28 semanas.

La [tabla 3](#) muestra las medias aritméticas y las significaciones del análisis de la varianza de la PAPP-A, la b-HCG,



**Figura 1** Gráficas de cajas y bigotes mostrando los valores de PAPP-A en las 12 semanas clasificadas por el peso que alcanzaron las gestantes a las 28 semanas (tercer trimestre). Información de 256 registros.

**Tabla 1** Estadística descriptiva de las variables continuas

	Media aritmética	Mediana	Desviación estándar	Varianza	Extremo inferior	Extremo superior	n
Edad(años)	33,09	33	4,73	22,37	20	49	379
PAPP-A	1,57	1,30	1,19	1,41	0,09	8,81	277
b-HCG	69,73	59,48	47,55	2261,62	1,08	290,50	316
Semana	10,31	10	0,94	0,90	8	14	296
IMC 12 s	24,49	23,42	4,54	20,68	17,29	47,26	365
TSH 12 s	1,89	1,68	1,27	1,63	0,005	6,39	135
PAS 12 s	110,89	110	11,08	122,98	85	143	141
PAD 12 s	69,33	70	8,36	70,00	48	90	141
PAM 12 s	83,18	83	8,39	70,46	60,33	107,66	141
IMC 28 s	26,73	25,95	4,54	20,66	17,29	47,26	355
PAS 28 s	109,65	110	10,31	106,41	86	140	140
PAD 28 s	68,28	70	7,84	61,54	40	86	140
PAM 28 s	82,07	82,66	7,74	59,94	60	100,66	140

**Tabla 2** Distribución de frecuencias de normalidad, sobrepeso y obesidad observadas en la muestra a las 12 y a las 28 semanas

	Normal	Sobrepeso	Obesidad
IMC 12 s	232	90	42
IMC 28 s	144	140	70

**Tabla 3** Tabla ANOVA de varias categorías (normal, sobrepeso y obesidad) de las variables PAPP-A, b-HCG, PAS 12 s, PAD 12 s, PAM 12 s, TSH 12 s (primer trimestre), PAS, PAD y PAM a las 28 semanas categorizadas por el estado ponderal de la gestante en el tercer trimestre

	Media aritmética Grupo normal	Media aritmética Grupo sobrepeso	Media aritmética Grupo obesidad	Probabilidad
PAPP-A	1,680777	1,713293	1,087778	0,0033
b-HCG	80,77103	64,45649	56,20820	0,0018
PAS 12 s	109,0182	110,2157	113,2143	NS
PAD 12 s	68,47273	69,00000	71,17857	NS
PAM 12 s	81,98788	82,73856	85,19048	NS
TSH 12 s	1,762745	1,975900	2,207037	NS
IMC 12 s	20,92636	24,82933	31,61568	0,0000
PAS 28 s	106,3273	110,3000	115,3448	0,0005
PAD 28 s	66,54545	68,72000	71,68966	0,0138
PAM 28 s	79,80606	82,58000	86,24138	0,0009

las PAS, PAD y PAM, y finalmente la TSH de las 12 semanas clasificadas según el grado de obesidad alcanzado en el tercer trimestre. A su vez, la [tabla 4](#) muestra los coeficientes y las significaciones del estudio mediante regresión logística

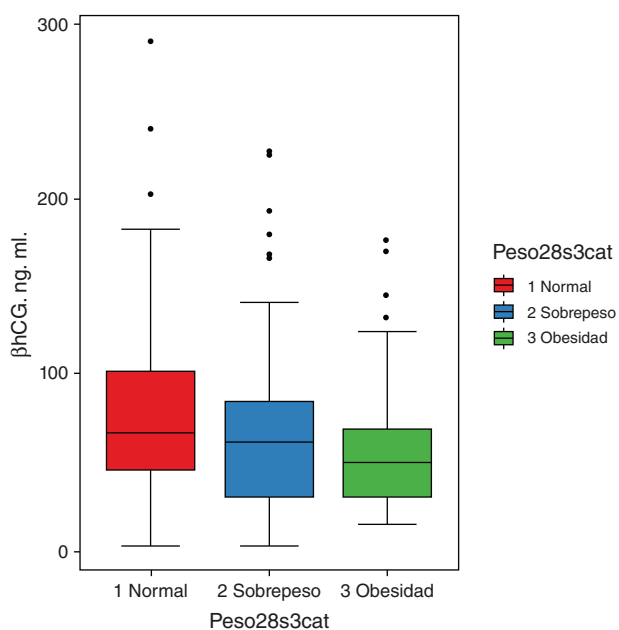
ordinal sobre la variable resultado IMC a las 28 semanas de gestación (codificación: 1 normal; 2 sobrepeso; 3 obesidad).

En la [figura 3](#) se puede observar el efecto predictor de cada una de las variables del modelo de regresión ordinal.

**Tabla 4** Coeficientes e intervalos de confianza al 95% del modelo de regresión logística ordinal confeccionado con la PAPP-A y la b-HCG como predictoras y el peso a las 28 semanas como variable respuesta (1 normal, 2 sobrepeso, 3 obesidad)

	Coefficiente	IC al 95%	Probabilidad
PAPP-A	−0,223	(−0,031; −0,416)	0,022
b-HCG	−0,007	(−0,002; −0,012)	0,002

La variable diabetes gestacional (sí/no) arrojó un coeficiente no significativo.



**Figura 2** Gráficas de cajas y bigotes mostrando los valores de b-HCG en las 12 semanas clasificadas por el peso que alcanzaron las gestantes a las 28 semanas (tercer trimestre). Información de 292 registros.

### Discusión

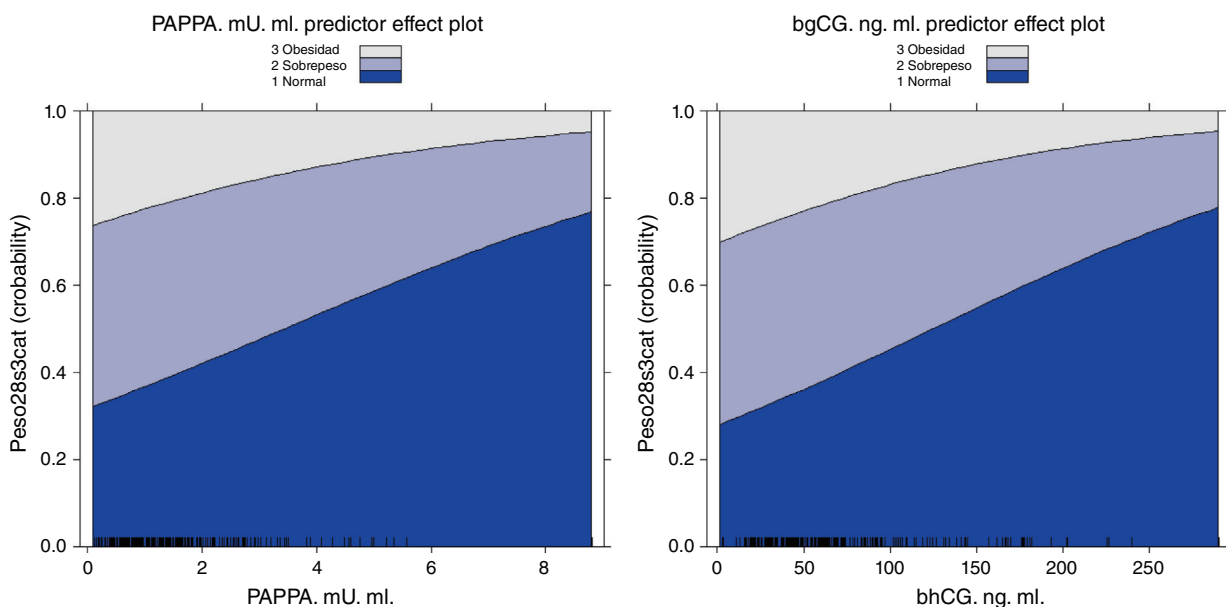
La obesidad materna durante la gestación ha sido brillantemente estudiada a nivel europeo por el proyecto DORIAN<sup>1</sup> como factor de riesgo para un envejecimiento no adecuado. Nosotros, en este trabajo primordialmente descriptivo, hemos querido desvelar diferencias en los biomarcadores del primer trimestre de la gestación que podrían ser útiles para tipificar madres que muestren sobrepeso u obesidad en el tercer trimestre. La descriptiva

es básica para estudios inferenciales tanto bioestadísticos como epidemiológicos<sup>13,14</sup>. Este trabajo tiene además dos pilares de análisis inferencial, el estudio ANOVA y la regresión logística ordinal.

El estudio con ANOVA tiene una mayor intencionalidad hacia la demostración de que no existen diferencias entre las diversas presiones arteriales medidas en el primer trimestre que para la demostración de cambios en los biomarcadores. Concluimos que la muestra es normotensa. Los valores de PAS, PAD y PAM están dentro de rangos normales. Eso sí, como puede observarse en la [tabla 3](#), las PAS, PAD y PAM fueron significativamente distintas en los tres grupos en el tercer trimestre. En ninguna de las gestantes estudiadas ha existido ningún episodio de eclampsia o preeclampsia<sup>15</sup>.

Conde-Agudelo et al.<sup>16</sup> han informado que un valor de la PAM por encima de 90 mmHg en el segundo trimestre puede predecir adecuadamente la aparición del síndrome hipertensivo del embarazo con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 92%. Como puede observarse en el epigrafe de resultados ([tablas 1 y 3](#)), tan solo en una gestante se objetivó una PAM de 100 mmHg en una toma esporádica, siendo normotensa en observaciones posteriores. Otros autores elevan la cifra de PAM observada en cualquier momento del embarazo a 106 mmHg con una especificidad del 85% y una sensibilidad del 81%<sup>17</sup>.

Un estudio realizado en Escocia a 272 mujeres demostró que aunque no existían diferencias significativas en los niveles de PAPP-A de mujeres que aumentaban más de 8 kg de peso durante la gestación y las que aumentaban menos de 8 kg, los niveles de PAPP-A eran inversamente proporcionales al peso de la gestante al final de la gestación (medido en la semana 34), es decir, mujeres con un peso inferior a 50 kg tenían hasta el doble de la concentración de PAPP-A que aquellas con un peso superior a 90 kg. El estudio concluyó que la relación inversa entre los niveles de PAPP-A y el peso corporal materno podía deberse a un efecto de dilución, ya que las mujeres con más peso tienen un volumen de plasma mayor<sup>18</sup>.



**Figura 3** Efecto predictor de cada una de las variables del modelo de regresión ordinal.

La gonadotropina coriónica es una glucoproteína con una subunidad  $\alpha$ , similar a la LH, FSH y TSH, y una subunidad  $\beta$ , que es específica. La subunidad  $\beta$  libre de la b-hCG es producida por el sincitiotrofoblasto. Las concentraciones de b-hCG en suero materno son críticas en el inicio y el mantenimiento del embarazo. Sus niveles se duplican cada 1-2 días hasta alcanzar un pico máximo alrededor de la décima semana. Posteriormente disminuye hasta alcanzar una meseta entre la semana 17-18 y se mantiene así durante el resto del embarazo. Tanto la concentración absoluta de b-hCG como el aumento progresivo de la misma se utilizan como indicadores de viabilidad del embarazo.

El hallazgo más notable de un estudio realizado en Iowa entre 2014 y 2017 en gestantes por fecundación in vitro fue el efecto que tuvo el peso corporal sobre las concentraciones de b-hCG, de tal modo que, el aumento de peso corporal durante el embarazo se asoció a disminución significativa de la concentración de esta hormona<sup>5,19</sup>. En la muestra analizada por nosotros no hemos contemplado la variable fertilización in vitro. Es posible que para un desarrollo futuro del proyecto debamos hacerlo.

La regresión logística ordinal<sup>20</sup> demuestra que la disminución de los valores observada de PAPP-A y de b-HCG en el primer trimestre (figs. 1 y 2 y tabla 3) es predictora del grado de obesidad de forma significativa y gradual. No hemos querido confeccionar un modelo de regresión ordinal incluyendo el IMC de las 12 semanas por la colinealidad interna que aportaría al estar fundada la variable resultado en él. Quizás estadísticamente fuera mejor, pero poseería mucho sesgo metodológico<sup>21</sup>. La variable diabetes gestacional arrojó un coeficiente no significativo. En la figura 3 se puede observar que el efecto predictor de la b-HCG es más homogéneo que el de la PAPP-A para el estado de sobrepeso y obesidad.

En resumen, hemos observado una disminución gradual de la PAPP-A y de la b-HCG medidas en el primer trimestre de la gestación con respecto al estado ponderal que presentará esa misma gestante en el tercer trimestre. Esa disminución fue significativa y gradual (regresión logística ordinal;  $p < 0,05$ ; tabla 4). En la muestra de gestantes normotensas estudiadas por nosotros, las PAS, PAD y PAM fueron significativamente distintas en los diversos grupos de peso del tercer trimestre (tabla 3).

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Financiación

Los autores declaran no tener financiación.

## Autoría

AVM, LMD y CMA han participado en el desarrollo de este proyecto, en la recogida y análisis de datos y en la redacción de este original. Este artículo forma parte de su Trabajo Fin de Especialidad. IGR ha participado en el desarrollo de este proyecto, en la recogida y análisis de los datos y en la redacción de este original. AVA y MOC han intervenido en el diseño y realización de esta investigación. Ambos han realizado un trabajo especial en la preparación y «cureteje» de la base de datos (*data curators*) y en su análisis estadístico posterior. Asimismo han contribuido a la redacción de este original.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Iozzo P, Holmes M, Schmidt M, Cirulli F, Guzzardi MA, Berry A, et al. Developmental ORIGins of Healthy and Unhealthy Ageing: The Role of Maternal Obesity - Introduction to DORIAN. *Obes Facts*. 2014;7:130–51, <http://dx.doi.org/10.1159/000362656>.
2. Fernández JJ, Paublete MC, González MC, Carral F, Carnicer C, Vilar A, et al. Sobrepeso y obesidad maternos como factores de riesgo independientes para que el parto finalice en cesárea. *Nutr Hosp*. 2016;33:1324–9, <http://dx.doi.org/10.20960/nh.778>.
3. Lozano A, Betancourth WR, Turcios LC, Cueva JE, Ocampo DM, Portillo CV, et al. Sobrepeso y obesidad en el embarazo: complicaciones y manejo. *Arch Med*. 2016;12:1–7.
4. López A, Jódar MA, García O, Lorente M, López R, Martínez J. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2016;81:274–80.
5. Mejia RB, Cox TW, Nguyen EB, Summers KM, Ten P, Sparks AE, et al. Effect of body weight on early hormone levels in singleton pregnancies resulting in delivery after in vitro fertilization. *Fertile Steril*. 2018;110:1311–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.047>.
6. Dalrymple KV, Thompson JMD, Begum S, Godfrey KM, Poston L, Seed PT, et al. Relationships of maternal body mass index and plasma biomarkers with childhood body mass index and adiposity at 6 years: The Children of SCOPE Study. *Pediatr Obes*. 2019;14:e12537, <http://dx.doi.org/10.1111/ijpo.12537>.
7. Palacios Y, Latan J, Rivera L, Cabrera-Lozada C, Pacheco R, Cabrera-Figallo C. Relación entre la presión arterial media y el desarrollo de preeclampsia. *Rev Latin Perinat*. 2018;21:37–41.
8. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)-the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:47–51.
9. Peral Camacho I, Vélez González MJ, Sainz Bueno JA, Moro Ortiz A. Resultados del programa de cribado prenatal de cromosopatías en el área sanitaria sur de Sevilla, tras la implantación de la aplicación corporativa siPACAC. *Clin Invest Gin Obstet*. 2018;45:58–63.
10. Ananth CV, Kleinbaum DG. Regression models for ordinal responses: a review of methods and applications. *Int J Epidemiol*. 1997;26:1233–323.
11. Fox J. Getting started with the R Commander: A basic-statistics graphical user interface to R. *J Stat Softw*. 2005;14:1–42.
12. Fox J. Extending the R Commander by “Plug-In” Packages. *R News*. 2005;7:1–7.
13. González-García L, Chemello C, García-Sánchez F, Serpa-Anaya DC, Gómez-González C, Soriano-Carrascosa L, et al. Aphorisms

- and short phrases as pieces of knowledge in the pedagogical framework of the Andalusian School of Public Health. *Int J Prev Med.* 2012;3:197–210.
14. Vetter TR. Descriptive statistics: reporting the answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg.* 2017;125:1797–802.
  15. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:1–12.
  16. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1367–91.
  17. Pacheco J. Preeclampsia y eclampsia. *Ginecología.* 2007;47:76–8.
  18. Bischof P, Hughes G, Klopper A. Relationship of obstetric parameters to the concentration of pregnancy-associated plasma protein A. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:494–9.
  19. Ghasemi-Tehrani H, Sadeghian A, Entezari R. Relationship between pregnancy complications and serum pregnancy associated-plasma-protein-A and free- $\beta$ -human chorionic gonadotropin in the first trimester among Iranian women. *J Fam Reprod Heal.* 2017;11:219–24.
  20. Meisner A, Parikh CR, Kerr KF. Using ordinal outcomes to construct and select biomarker combinations for single-level prediction. *Diagn Progn Res.* 2018;2:8, <http://dx.doi.org/10.1186/s41512-018-0028-3>.
  21. Schisterman EF, Perkins NJ, Mumford SL, Ahrens KA, Mitchell EM. Collinearity and causal diagrams: a lesson on the importance of model specification. *Epidemiology.* 2017;28:47–53.