



**PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre en el primer trimestre y el riesgo de aborto o mortinato:  
Revisión sistemática.**

Autor  
**Diana Shirley Botero Builes**

Directores  
**Emiliano Mauricio Herrera Méndez**  
**Milciades Ibáñez Pinilla**

**Título por el que opta: Especialista en Medicina Materno Fetal**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - División de Posgrados**  
**Programa de Medicina Materno Fetal**  
**Universidad del Rosario**

**Bogotá - Colombia**

**2025**

**PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre en el primer trimestre y el riesgo de aborto o mortinato:  
Revisión sistemática.**

**Autora**

Diana Shirley Botero Builes

C.C 1017157701

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Correo: [dianas.botero@urosario.edu.co](mailto:dianas.botero@urosario.edu.co)

**Asesor temático**

Emiliano Mauricio Herrera Méndez

C.C. 80422447

Especialista en Ginecología y Obstetricia – Medicina Materno Fetal

ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6977-8716>

Correo: [mauricioherreram@gmail.com](mailto:mauricioherreram@gmail.com)

**Asesor Metodológico**

Dr. Milciades Ibáñez Pinilla

Estadístico, Magister y Especialista en Epidemiología General, Docencia Universitaria,  
PhD en Ciencias Sociales

Correo: [milciades.ibanez@urosario.edu.co](mailto:milciades.ibanez@urosario.edu.co)

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - División de Posgrados

Programa de Medicina Materno Fetal

Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora Del Rosario

Bogotá D. C. Colombia

2025

## **Identificación del proyecto**

**Institución académica:** Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora Del Rosario

**Dependencia:** Escuela de Medicina y ciencias de la salud - División de postgrados

**Título de la investigación:** PAPP-Ay  $\beta$ -hCG libre en el primer trimestre y el riesgo de aborto o mortinato. Revisión sistemática.

**Instituciones participantes:** no aplica

**Tipo de investigación:** cuantitativa, revisión sistemática de pronóstico.

### **Investigadora principal:**

Diana Shirley Botero Builes  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Estudiante de Segunda Especialidad en Medicina Materno Fetal

### **Investigadores asociados:**

**Asesor clínico o temático:** Dr. Emiliano Mauricio Herrera Méndez MD  
Especialista Ginecología y Obstetricia – Medicina Materno Fetal  
Jefe Nacional Departamento de Medicina Materno Fetal, Clínicas Colsanitas-Keralty  
Coordinador Académico Programa de Subespecialidad en Medicina Materno Fetal,  
Fundación Universitaria Sanitas – Universidad del Rosario

**Asesor metodológico:** Dr. Milciades Ibáñez Pinilla  
Estadístico, Especialista en Epidemiología General y Docencia Universitaria  
Magíster en Epidemiología, PhD. en Ciencias.  
Docente Investigador Fundación Universitaria Sanitas - Universidad de Rosario

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **1. Tabla de contenido**

<b>1. Resumen.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Introducción .....</b>	<b>9</b>
2.1. Planteamiento del problema .....	9
2.2. Justificación .....	11
<b>3. Marco Conceptual.....</b>	<b>12</b>
<b>4. Formulación del problema de investigación .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>20</b>
5.1. Objetivo general.....	20
5.2. Objetivos específicos.....	21
<b>6. Criterios de selección de los estudios y sujetos.....</b>	<b>21</b>
6.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	21
6.1.1. Criterios de inclusión:.....	21
6.1.2. Criterios de exclusión: .....	22
6.2. Población de estudio o participantes.....	22
6.3. Intervención – Exposición.....	22
6.4. Resultados de interés – desenlaces .....	22
<b>7. Metodología de la revisión .....</b>	<b>23</b>
7.1. Tipo y diseño de estudio.....	23
7.2. Estrategia de búsqueda .....	24
7.2.1. Términos DeCS (Descriptores en ciencias de la salud) y Mesh (Medical Subject Headings).....	28
7.3. Recopilación y análisis de los datos .....	28
7.3.1. Selección de los estudios.....	28

7.3.2.	<i>Recopilación y gestión de datos</i> .....	30
7.3.3.	<i>Calidad de los estudios: evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos</i>	30
7.3.4.	<i>Análisis de los artículos</i> .....	30
8.	<i>Medidas Utilizadas en la revisión</i> .....	31
9.	<i>Aspectos éticos</i> .....	32
9.1.	<i>Equipo de investigación</i> .....	32
9.2.	<i>Categoría de la investigación</i> .....	33
9.3.	<i>Población sujeta de investigación</i> .....	34
9.4.	<i>Proceso de obtención de consentimiento informado</i> .....	34
9.5.	<i>Uso de datos personales</i> .....	34
9.6.	<i>Riesgos y Beneficios</i> .....	34
9.7.	<i>Titularidad de la información</i> .....	34
10.	<i>Desarrollo de la revisión sistemática</i> .....	35
10.1.	<i>Figura 1. Flujograma PRISMA de la elección de los artículos</i> .....	36
10.2.	<i>Características de los estudios incluidos y excluidos</i> .....	36
11.	<i>Resultados de la revisión sistemática</i> .....	39
11.1.	<i>Riesgo de sesgos</i> .....	39
	<i>Fuente: elaboración propia</i> .....	40
11.2.	<i>Capacidad predictiva de PAPP-A</i> .....	41
11.2.1.	<i>Perdida de &lt;20 semanas</i> .....	41
11.2.2.	<i>Pérdida &gt;20 semanas</i> .....	44
11.3.	<i>Capacidad predictiva <math>\beta</math>-hCG</i> .....	44
11.3.1.	<i>Perdida &lt;20 semanas</i> .....	44
11.3.2.	<i>Perdida &gt;20 semanas</i> .....	44

<b>12.</b>	<b><i>Discusión</i></b> .....	<b>45</b>
<b>13.</b>	<b><i>Sesgos</i></b> .....	<b>47</b>
<b>14.</b>	<b><i>Fortalezas</i></b> .....	<b>47</b>
<b>15.</b>	<b><i>Debilidades</i></b> .....	<b>48</b>
<b>16.</b>	<b><i>Conclusiones y recomendaciones</i></b> .....	<b>48</b>
<b>17.</b>	<b><i>Otra información</i></b> .....	<b>49</b>
	17.1. <i>Registro:</i> .....	49
	17.2. <i>Apoyo:</i> .....	49
	17.3. <i>Intereses</i> .....	49
	17.4. <i>Disponibilidad de datos</i> .....	49
<b>18.</b>	<b><i>Referencias bibliográficas</i></b> .....	<b>50</b>
<b>19.</b>	<b><i>Apéndices</i></b> .....	<b>55</b>

## 1. Resumen

*Introducción:* Los biomarcadores (PPAP-A y  $\beta$ -hCG libre) reflejan la función fetoplacentaria endocrina y endotelial. Niveles bajos de PAPP-A ( $<0,4$  MoM) o  $\beta$ -hCG libre ( $<0,5$  MoM) se han asociado con un incremento en la frecuencia de desenlaces obstétricos adversos.

*Objetivo:* Evaluar la capacidad predictiva de PAPP-A y la fracción libre de  $\beta$ -hCG como marcadores séricos del primer trimestre para evaluar el riesgo de aborto o mortinato.

*Materiales y métodos:* Se realizó una búsqueda sistemática en las bases electrónicas (01/01/2014-30/04/2024), para estudios que incluían gestantes con valores séricos conocidos de PAPP-A y/o  $\beta$ -hCG libre, que reportaron como desenlaces obstétricos adversos aborto o mortinato. Los artículos se analizaron utilizando herramientas que permitieron establecer la calidad de estos de acuerdo con el diseño de los estudios (PROBAST).

*Resultados:* Se identificaron 450 reportes en bases de datos y se seleccionaron 9 estudios que evaluaron los niveles bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en los desenlaces aborto y mortinato. Los estudios sugieren que niveles bajos de estos marcadores se asocian con aborto y mortinato, sin embargo, el rendimiento y la capacidad predictiva no fueron estadísticamente significativos en todos los estudios.

*Conclusiones:* Los niveles bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre han sido utilizadas para el pronóstico de aneuploidías y trastornos de placentación, sin embargo, no parecen ser útiles para predecir el riesgo de aborto o mortinato.

*Palabras clave:* Resultados adversos del embarazo, primer trimestre, fracción libre  $\beta$ -Gonadotropina coriónica humana, Proteína plasmática A asociada al embarazo, aborto, óbito.

### **Abstract:**

*Introduction:* Biomarkers (PPAP-A and free  $\beta$ -hCG) reflect endothelial and fetoplacental function. Low levels of PAPP-A ( $<0.4$  MoM) or free  $\beta$ -hCG ( $<0.5$  MoM) have been associated with an increased frequency of adverse obstetric outcomes.

*Objective:* To evaluate the predictive capacity of PAPP-A and free  $\beta$ -hCG as first trimester serum markers to assess the risk of miscarriage or stillbirth.

*Materials and methods:* A systematic search was performed in electronic databases (2014 to April 2024) for studies that included pregnant women with known serum values of PAPP-A and/or free  $\beta$ -hCG, who reported miscarriage or stillbirth as adverse obstetric outcomes. Articles were analyzed using tools that allowed the quality of these to be established according to the design of the studies (PROBAST).

*Results:* 450 reports were identified in databases and 9 studies were selected that evaluated low levels of PAPP-A and  $\beta$ -hCG in abortion and stillbirth outcomes. Studies suggest that low levels of these markers are associated with abortion and stillbirth, however, performance and predictive ability were not statistically significant in all studies.

*Conclusions:* Low levels of PAPP-A and free  $\beta$ -hCG have been used for the prognosis of aneuploidies and placentation disorders, however, they do not seem to be useful for predicting the risk of abortion or stillbirth.

*Keywords:* Adverse pregnancy outcomes, first trimester, free fraction  $\beta$ -Human chorionic gonadotropin, Pregnancy-associated plasma protein a, abortion, stillbirth.

## 2. Introducción

Cada año, alrededor de 210 millones de mujeres quedan embarazadas, lo que resulta en aproximadamente 140 millones recién nacidos, haciendo de la salud materno fetal una preocupación de vital importancia (1,2). En muchos países de bajos ingresos, las complicaciones del embarazo y el parto son la principal causa de muerte entre las mujeres en edad reproductiva (3). La preeclampsia es una causa significativa de morbilidad materna y afecta cerca del 2% al 8% de todos los embarazos. Su asociación con la restricción de crecimiento fetal, la prematuridad y otros trastornos de la placentación, la ubican como un problema importante en la salud perinatal (4). Además la incidencia de resultados adversos del embarazo está aumentando en nuestra población, junto con el aumento de los factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la edad materna avanzada y una mayor prevalencia de comorbilidades previas a la gestación (5).

Los biomarcadores de suero materno reflejan la función fetoplacentaria, tanto endocrina como endotelial y se utilizan además, en la detección del riesgo de aneuploidías, defectos del tubo neural y desenlaces adversos relacionados con la disfunción placentaria como la restricción del crecimiento fetal, la preeclampsia y el parto pretérmino (6,7). Múltiples factores pueden influenciar los niveles séricos de estos como como la etnia, el tabaquismo, la consanguinidad, la altitud, el nivel de hemoglobina y el género fetal (8). En el proceso de estimación del riesgo de desenlaces adversos, la concentración media de los marcadores séricos se convierte en múltiplos de la mediana de los embarazos no afectados (9).

### *2.1. Planteamiento del problema*

La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es una proteasa para la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina que se sintetiza en el sincitiotrofoblasto. Los niveles bajos de PAPP-A se asocian con un aumento de la proteína de unión a factor de crecimiento similar a la insulina y, en consecuencia, con niveles más bajos de factor de crecimiento similar a la insulina libre. Los factores de crecimiento similares a la insulina desempeñan un papel en la regulación del crecimiento al controlar la captación de glucosa y aminoácidos en el trofoblasto. Se cree que desempeñan un papel en el control autocrino y

paracrino de la invasión trofoblástica de la decidua y que los niveles bajos de PAPP-A podrían estar asociados con condiciones obstétricas que se han relacionado con una invasión trofoblástica anormal en el primer trimestre (10).

Al igual que la PAPP-A, la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) también es sintetizada por sincitiotrofblastos en la placenta. La función principal de la  $\beta$ -hCG es el mantenimiento del cuerpo lúteo al principio del embarazo. Los niveles bajos de la gonadotropina coriónica humana libre parecen estar asociados con la pérdida fetal temprana (10).

Aunque el mecanismo exacto que resulta en una secreción anormal de estas proteínas plasmáticas no es completamente entendido, se han propuesto algunas explicaciones biológicamente posibles. Una disminución de la producción de PAPP-Ay estriol no conjugado reflejan un sincitiotrofblasto pequeño y una capacidad funcional reducida de la placenta. La fuga de proteínas en mayor cantidad a circulación materna, como la fracción libre de la  $\beta$ -hCG, la inhibina A y la  $\alpha$ -fetoproteína pueden ocurrir en el contexto de hipoxia y apoptosis placentaria (6,7).

Niveles bajos de PAPP-Ase han definido como los niveles por debajo del 5% de los valores para la edad gestacional (11). En el primer trimestre, un nivel inexplicablemente bajo de esta proteína ( $<0.4$  MoM) y/o la fracción libre de la  $\beta$ -hCG ( $<0.4$  o  $0.5$  MoM) se han asociado con incremento en la frecuencia de desenlaces obstétricos adversos (8,12–14).

Desde inicios del siglo XXI se implementó la recomendación del tamizaje perinatal para aneuploidías a través de opciones no invasivas, sin embargo, ciertos embarazos podrían tener tamizajes negativos para las aneuploidías más comunes a pesar de los niveles bajos de PAPP-A al embarazo. Se ha propuesto que esto ocurre especialmente en mujeres menores de 30 años o en embarazos con niveles bajos translucencia nuchal ( $<1,5$ mm), que son características que confieren un riesgo bajo, pero se han relacionado con otros resultados (8). La literatura actual es vaga sobre la asociación entre los niveles bajos de PAPP-A con otro tipo de desenlaces adversos como alteración en el crecimiento fetal, trastornos hipertensivos, óbito fetal e incluso pérdida gestacional (15). Aunque alguna evidencia sugiere una asociación positiva entre los niveles bajos de los marcadores serológicos del primer trimestre y resultados adversos perinatales, se requieren estudios de mejor calidad que permitan evaluar la asociación y entender cuáles factores pueden modificar este riesgo (16).

Valores bajos en el primer trimestre de la fracción libre de  $\beta$ -hCG ( $<0,4$  o  $0.5$  MoM), se han asociado con una incidencia mayor de bajo peso al nacer con un OR entre  $1,6-1,7$  (IC 95%:  $1,1-2,5$ ), aborto con un OR de  $11,7$  (IC 95%:  $6,9-19,8$ ) y niveles extremadamente bajos ( $<1$ er percentil o  $<0,25$  MoM) se han asociado con un incremento en el riesgo de pérdida gestacional espontánea antes de las 24 semanas con un OR de  $3,64$  (IC del 95%:  $1,96-6.76$ ;  $p<0,001$ )(17). Otra asociación descrita entre los valores anormales de los marcadores séricos del primer trimestre es con relación a los trastornos de la placentación, aún con información insuficiente (8). Numerosos estudios han mostrado que los niveles bajos de PAPP-A se han asociado con riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y óbito fetal (1,12,13).

## *2.2. Justificación*

Actualmente no se disponen de herramientas que permitan establecer una aproximación al riesgo de desenlaces adversos de la gestación diferentes a la preeclampsia, además no se entiende completamente el impacto de los cambios en los marcadores serológicos del primer trimestre como herramienta de tamizaje de otros desenlaces adversos durante la gestación. Queda en debate el significado de los niveles bajos de los marcadores serológicos del primer trimestre en un tamizaje para aneuploidías de bajo riesgo, además se requiere evidencia para establecer su uso en los protocolos de vigilancia de embarazos de bajo riesgo y conocer su validez en la predicción de otros desenlaces adversos durante la gestación (17).

La literatura recomienda el uso de los marcadores séricos del primer trimestre como parte del tamizaje de aneuploidías y preeclampsia (17,18), lo que se podría utilizar esta información sin ningún riesgo o costo adicional, buscando estrategias que permitan impactar la salud del binomio materno fetal.

En Colombia no se cuenta con estudios que permitan evaluar el riesgo de desenlaces materno-fetales adversos en las gestaciones con valores anormales de los marcadores séricos durante el primer trimestre, en el contexto de tamizaje de bajo riesgo para aneuploidías, por lo que se propone esta revisión sistemática de la literatura disponible y con la mejor evidencia evaluar posibles usos adicionales de estos.

Varios estudios han demostrado que el cribado sérico del primer trimestre también puede predecir algunos desenlaces adversos de la gestación como parto pretérmino, pequeño para la edad gestacional y preeclampsia, sin embargo, hasta la fecha no existe un consenso sobre estos datos ni sobre otros desenlaces, ni un enfoque que permita aplicar estos conocimientos a la práctica (19).

Esta información supone un primer paso en la evaluación de la utilidad de estos marcadores séricos en otros desenlaces diferentes a la predicción de preeclampsia y riesgo de aneuploidías, buscando herramientas que permitan optimizar el seguimiento de las gestaciones según el riesgo establecido, además de orientar futuras intervenciones que impacten positivamente la salud del binomio materno fetal.

### **3. Marco Conceptual**

La mortalidad materna es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una muerte que ocurre durante el embarazo o en los 42 días posteriores al parto o la terminación del embarazo (1). A nivel mundial, aproximadamente el 73% de las muertes maternas corresponden a causas directas, es decir, aquellas que resultan del estado de embarazo o su manejo, mientras que la mortalidad materna indirecta resulta de una enfermedad preexistente o nueva, que se agrava por los cambios fisiológicos de la gestación (20). Las principales causas de mortalidad materna directa son la hemorragia, los trastornos hipertensivos, la sepsis, las complicaciones del aborto y la tromboembolia (20,21). En cuanto a la causa básica agrupada de las muertes en Colombia según el reporte del boletín de vigilancia epidemiológica 52 de 2024, el 63,2 % corresponden a causas directas y el 33,2% a causas indirectas. La principal causa de muerte materna directa corresponde a hemorragia obstétrica con el 20,2 %, seguido de los trastornos hipertensivos asociados al embarazo en el 18,1%, la sepsis obstétrica (5.7%) y el evento tromboembólico (5.7%) (22). Muchos factores pueden contribuir al empeoramiento de la salud de las embarazadas en los últimos años, entre ellos, la pandemia de Covid-19, el empeoramiento de la desigualdad de ingresos, las dificultades de acceso a la atención, la violencia de pareja, entre otros factores (23).

A pesar de la disminución del 38% en la mortalidad materna en la última década, la tasa de muerte materna sigue siendo inaceptablemente alta, con más de 800 muertes maternas

diarias; la mayoría ocurre en países de ingresos bajos y medianos como Colombia (24), tema ha sido una de las principales prioridades en los Objetivos de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas, sin embargo, las metas no se han alcanzado en los últimos años (22–24). Una estrategia para eliminar la mortalidad materna prevenible depende no solo del manejo adecuado de estas condiciones, sino también del desarrollo de estrategias que permitan su prevención (20,24).

A continuación se presentan los eventos más frecuentes relacionados con los desenlaces obstétricos adversos en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de desenlaces obstétricos adversos reportados en la literatura

<b>Referencia</b>	<b>Complicación</b>	<b>Frecuencia</b>
Quenby et al. (25)	Aborto	15,3%
Jauniaux et al. (26)	Trastornos de la implantación placentaria	0,56 %
Tikkanen M. (27)	Desprendimiento prematuro de placenta/Abruptio de placenta	0,4-1%
Poon et al. (19)	Preeclampsia	2%-5%
Martell et al. (28)	Hipertensión gestacional	3-14%
Oyelese et. al. (29)	Hemorragia postparto	4%-6%
Walani SR. (30)	Parto pretérmino	11%
Mohammed et al. (31)	Bajo peso al nacimiento	18%

Fuente: elaboración propia.

Con respecto al compromiso fetal, los recién nacidos pequeños o grandes para la edad gestacional tienen mayor riesgo de morbi -mortalidad a corto y largo plazo que los recién nacidos con un peso adecuado para la edad gestacional. Dentro de los riesgos descritos para los recién nacidos de bajo peso se incluyen muerte fetal, enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrosante, problemas en el desarrollo neurológico entre otros, siendo este

riesgo mayor para los prematuros. La identificación temprana de estos riesgos fetales, permitirán también una mayor vigilancia y preparación para su atención (32).

Existen herramientas de predicción de desenlaces adversos maternos en los diferentes trimestres de la gestación, como es el caso de la preeclampsia, sin embargo, aún no se cuenta con estrategias precisas que permitan lograr una prevención uniforme de estas patologías. La identificación de grupos de riesgo permite planear una vigilancia prenatal juiciosa buscando anticipar y reconocer la aparición de los desenlaces adversos maternos y fetales, con el fin además de iniciar un manejo adecuado y oportuno (19).

Se ha demostrado que una prueba de detección combinada, basada en los hallazgos ecográficos y los niveles séricos de PAPP-A y la fracción libre de la  $\beta$ -hCG puede detectar aproximadamente el 85% de los casos de síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del 5%, mientras que las pruebas de detección del segundo trimestre produce una tasa de detección del 81% y una tasa de falsos positivos del 5%. Sin embargo, se ha demostrado que estos biomarcadores difieren en los resultados adversos del embarazo, como parto pretérmino, fetos pequeños o grandes para la edad gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, macrosomía, hipertensión gestacional, diabetes mellitus gestacional, sangrado ante parto, entre otros (33).

Estos biomarcadores se producen a partir de la interfase feto placentaria y sus niveles podrían reflejar enfermedades placentarias en el primer y segundo trimestre. La PAPP-A es producida por la placenta (en las células del sincitiotrofoblasto) y se transmite directamente a la circulación materna, por lo que su concentración aumenta a medida que continúa el embarazo. La PAPP-A es una proteasa para la proteína 4 que se une al Factor de crecimiento similar a la insulina (IFG), ya que el IGF regula el crecimiento al controlar la captación de glucosa y aminoácidos en las células del trofoblasto. La evidencia empírica también indica que PAPP-A cambia en condiciones obstétricas que están vinculadas a una invasión trofoblástica anormal en el primer trimestre (por ejemplo, hipertensión gestacional, preeclampsia, alteraciones del crecimiento fetal, parto prematuro) (33).

Los niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre, pueden reflejar una menor invasión placentaria, lo que podría reflejar un suministro sanguíneo subóptimo al feto, y se han asociado con parto prematuro, preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino, mientras que la PAPP-A alta en el primer trimestre se ha asociado con placenta acreta y macrosomía,

sin embargo, solo hay una escasa cantidad de datos, muchos de ellos contradictorios, que evalúan la efectividad de estos marcadores en la asociación con resultados obstétricos adversos (32). Por esto es que el objetivo de este estudio fue investigar si los niveles bajos de los marcadores séricos del primer trimestre (PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre) son predictores de la presentación de desenlaces obstétricos adversos.

El nivel de  $\beta$ -hCG libre en sangre materna, normalmente disminuye a medida que progresa la gestación. En embarazos con trisomía 21, el nivel de  $\beta$ -hCG libre está aumentado (alrededor de 2 MoM), el nivel de PAPP-A aumenta con la gestación, mientras que en embarazos con trisomía 21 disminuye (alrededor de 0,5 MoM) (34).

En las trisomías 18 y 13 los niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG están disminuidas. En las anomalías cromosómicas sexuales, la  $\beta$ -hCG es normal y la PAPP-A está disminuida, entre otras variaciones reportadas para otras cromosopatías. En un determinado embarazo, cada nivel de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre representan un cociente de probabilidad que se multiplica por el riesgo a priori para calcular el riesgo individual. Estas variaciones en el tiempo de las concentraciones de los marcadores, su interrelación, y su asociación con factores maternos como el peso materno, la etnia y la talla, deben tenerse en cuenta a la hora de desarrollar algoritmos para calcular riesgos paciente-específicos con precisión (18).

A continuación se presenta la relación de los valores de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre según los percentiles descritos en la literatura en la tabla 2.

Tabla 2. Relación entre los percentiles de los marcadores séricos y los valores en MoM

Percentil	PAPP-A	B-hCG libre
1 <sup>ro</sup>	0,28	0,24
3 <sup>ro</sup>	0,37	0,31
5 <sup>to</sup>	0,42	0,35
10 <sup>mo</sup>	0,52	0,44
90 <sup>vo</sup>	2,04	2,94
95 <sup>vo</sup>	2,51	3,91
97 <sup>vo</sup>	2,88	4,67
99 <sup>vo</sup>	3,73	6,56

Tomado de: Dugoff L, 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). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1 de octubre de 2004;19

Los marcadores séricos del primer y segundo trimestre son útiles para la predicción de complicaciones del embarazo como parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y macrosomía. En un análisis retrospectivo de 353 mujeres que se sometieron a la prueba combinada de primer y segundo trimestre (12,33), el 70,08% tenían prueba del primer trimestre y el 41,2% tenían prueba de segundo trimestre. La tasa de parto prematuro fue del 11,3% (40/353), de RCIU fue del 5,9% (21/353), de macrosomía fue del 4,8% (17/353) y la de muerte fetal fue del 0,8% (3/353). De los marcadores del primer trimestre, se encontró que PAPP-A MoM (múltiplos de la mediana) se correlacionó positivamente con el peso fetal al nacer ( $p=0,044$ ). De los parámetros bioquímicos del segundo trimestre, se encontró que la ms-AFP se correlacionó negativamente con el peso fetal al nacer ( $p=0,039$ )(33). Lo anterior se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3. Reporte de desenlaces previos

Desenlaces	Número total de pacientes (n=353)
Peso al nacimiento, Media $\pm$ DE (min-máx.)	3260,9 $\pm$ 511,1 (400-4580)
Edad gestacional al nacimiento (semanas), Media $\pm$ DE (min-máx.)	38,6 $\pm$ 2,1 (22-41,6)
Parto pretérmino, n (%)	40/353 (11,3)
Bajo peso al nacer (<2500 gr), n (%)	21/ 353 (5,9)
Macrosomía (>4000 gr), n (%)	17/353 (4,8)
Mortinatos, n (%)	3/353 (0,8)
PAPP-A, Mediana (Rango intercuartílico)	1,07 (0,18-5,2)
$\beta$ hCG Libre	1,08 (0,25-4,82)
Papp-A MoM, Correlación de Pearson; p valor	r = 0,1272; p=0,044
Bajo peso al nacer (<2500 gr)- ms-AFP, Correlación de Pearson; p valor	r =-0,2030; p=0.039

Tomado de: Ozdemir et al. Prediction of Pregnancy Complications with Maternal Biochemical Markers Used in Down Syndrome Screening. Cureus. 2022. (33).

DE: Desviación estándar, RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

En el estudio FASTER se encontró que el nivel bajo de PAPP-A era el marcador sérico más frecuentemente asociado con desenlaces adversos durante la gestación y no se evidenció una relación significativa entre los niveles elevados de este marcador sérico y resultados adversos durante la gestación. Las mujeres con una PAPP-A  $\leq$  a 0,42 MoM, tenían significativamente más riesgo de pérdida fetal  $\leq$ 24 semanas de gestación, bajo peso al nacer, preeclampsia, hipertensión gestacional, parto prematuro y mortinato ( $p < 0,001$ ) y ruptura de membranas y desprendimiento de placenta ( $p < 0,002$ ). La  $\beta$ hCG libre  $\leq$  0,24 MoM, se asoció con un mayor riesgo de pérdida espontánea en  $\leq$  24 semanas con un OR de 3,64 (IC del 95%: 1,96-6,76;  $p < 0,001$ ) y la  $\beta$ hCG libre  $\leq$  0,35 MoM y el peso al nacer  $< 10^{\text{mo}}$  percentil con un OR de 1,55 (IC 95%: 1,33-1,80;  $p < 0,001$ ) (35). Lo anterior se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Reporte de desenlaces obstétricos adversos y relación con valores de PAPP-A

Desenlaces PAPP-A	≤ 0.52 MoM				≤ 0.42 MoM			≤ 0.28 MoM		
	% de casos	aOR	IC 95%	P valor	aOR	IC del 95%	P valor	aOR	IC del 95%	P valor
Perdida espontánea ≤24 sem	0,88	1,95	1,44-2,62	<0,001	2,50	1,76-3,56	<,001	5,22	3,09-8,80	<0,001
Muerte fetal intrauterina >24 sem	0,28	1,67	0,96-2,90	0,07	2,15	1,11-4,15	0,02	3,00	0,95-9,53	0,06
Muerte neonatal	0,09	1,35	0,47-3,88	0,58	1,98	0,60-6,57	0,26	6,47	1,53-27,39	0,01
Parto pretérmino <37 sem	6,56	1,58	1,39-1,79	<0,001	1,73	1,47-2,04	<,001	2,58	1,90-3,50	<0,001
Hipertensión gestacional	4,47	1,43	1,22-1,67	<0,001	1,47	1,20- 1,82	<,001	1,64	1,08-2,49	0,02
Preeclampsia	2,3	1,34	1,07-1,67	0,01	1,54	1,16-2,03	<,001	1,79	1,04-3,10	0,04
Peso al nacimiento < Percentil 10	9,2	2,15	1,94-2,38	<0,001	2,47	2,16-2,81	<,001	3,53	2,74-4,55	<0,001
Peso al nacimiento ≤ Percentil 5	3,99	2,43	2,10-2,80	<0,001	2,81	2,35-3,35	<,001	4,64	3,42- 6,30	<0,001
Rotura prematura de membranas pretérmino	1,57	1,31	1,01-1,69	0,04	1,54	1,11-2,12	0,01	2,05	1,14-3,69	0,02
Placenta previa	0,58	0,58	0,32-1,05	0,07	0,78	0,38-1,58	0,48	0,94	0,23- 3,81	0,93
Desprendimiento prematuro de placenta	0,69	1,26	0,85-1,86	0,25	1,80	1,15-2,84	0,01	2,44	1,08-5,54	0,03
Diabetes gestacional	3,05	1,22	1,00-1,48	0,05	1,02	0,77-1,35	0,88	1,11	0,63-1,96	0,71
Macrosomía (>4000 gr)	1,21	0,5	0,33-0,78	<0,001	0,46	0,24-0,86	0,02	0,23	0,03-1,64	0,14

Tomado de: 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) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. J Obstet Gynaecol Can. 2004;191:1446–1451(36)

aOR: Razón de probabilidad ajustada, Sem: semanas.

En otros estudios se ha encontrado que el nivel medio de PAPP-A fue significativamente menor en los casos con partos prematuros tempranos que a término ( $0,58\pm 0,32$  versus  $1,09\pm 0,69$ ;  $p=0,01$ ). El nivel de suero materno de  $\beta$ hCG libre no mostró una diferencia significativa entre estos grupos ( $0,84\pm 0,45$  versus  $1,17\pm 0,77$ ;  $p=0,15$ ). Los niveles bajos de PAPP-A en suero materno ( $\leq 0,35$  MoM) OR de 7 (IC 95%: 1,8–27,7;  $p=0,0048$ ) predijeron significativamente el parto prematuro temprano (36,37).

#### **4. Formulación del problema de investigación**

Tema de búsqueda: Desenlaces obstétricos adversos (Pérdida fetal  $<20$  semanas: aborto y mortinato) asociados con niveles anormales de los marcadores séricos de primer trimestre

P: Gestantes  $\geq 18$  años de cualquier raza/etnia, con embarazos simples concebidos de forma espontánea o empleando algún tipo de terapia de reproducción asistida, en cualquier ámbito de atención (atención primaria, hospital, comunidad), ruralidad o entorno socioeconómico (países de ingresos bajos, medios y altos).

E: Niveles anormales de la fracción libre de la  $\beta$ -hCG ( $<0,5$  MoM) y/o la PAPP-A ( $<0,4$  MoM) en el suero materno del primer trimestre.

C: Niveles normales de marcadores séricos del primer trimestre.

O: Desenlaces obstétricos adversos: Aborto (Expulsión o extracción de un feto  $\leq 20$  semanas de gestación o peso  $<500$  gr): pérdida gestacional previa a la viabilidad y/o óbito fetal o mortinato (muerte fetal intrauterina  $>20$  semanas de gestación)

S: Tipos de estudios de la revisión: estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos de pronóstico (transversales, cohortes, casos y controles).

##### **¿Qué va a medir?:**

Desenlaces obstétricos adversos: Aborto (expulsión o extracción de un feto  $\leq 20$  semanas de gestación o peso  $<500$  gr): pérdida gestacional previa a la viabilidad y/o óbito fetal o mortinato (muerte fetal intrauterina  $>20$  semanas de gestación)

##### **¿En quienes?:**

Gestantes mayores de 18 años con anormales de la fracción libre de la  $\beta$ -hCG ( $<0.5$  MoM) y/o la PAPP-A ( $<0.4$  MoM) en el suero materno del primer trimestre.

### **¿Cuándo?:**

Entre 01/01/2014 y 30/04/2024.

### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la capacidad predictiva de los niveles anormales de la fracción libre de la  $\beta$ -hCG y/o la PAPP-A en el suero materno del primer trimestre, en gestantes mayores de 18 años y el riesgo de Aborto (Expulsión o extracción de un feto  $\leq 20$  semanas de gestación o peso  $< 500$  gr): pérdida gestacional previa a la viabilidad y/o óbito fetal o mortinato (muerte fetal intrauterina  $> 20$  semanas de gestación)? .

Conceptos dentro de la pregunta de investigación:

- a) Concepto 1: Predicción pronóstica
- b) Concepto 2: Marcadores bioquímicos (PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre)
- c) Concepto 3: Aborto (Expulsión o extracción de un feto  $\leq 20$  semanas de gestación o peso  $< 500$  gr): pérdida gestacional previa a la viabilidad y/o óbito fetal o mortinato (muerte fetal).

## **5. Objetivos**

### *5.1. Objetivo general*

Identificar en la literatura la capacidad predictiva entre los niveles séricos anormales de los marcadores bioquímicos de primer trimestre (PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre en semanas 11-13+6) con respecto al aborto (expulsión o extracción de un feto  $< 20$  semanas de gestación o peso  $< 500$  gr) y la pérdida gestacional previa a la viabilidad y/o óbito fetal ó mortinato (muerte fetal intrauterina  $> 20$  semanas de gestación), entendidos como desenlaces obstétricos adversos en gestantes  $> 18$  años.

## 5.2. *Objetivos específicos*

- Dar a conocer las características de los artículos elegidos.
- Recopilar los desenlaces obstétricos adversos reportados en los artículos elegidos.
- Mencionar los niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre identificados en los estudios acogidos en la revisión.
- Presentar los modelos de predicción pronóstica reportados en los estudios elegidos para la revisión.

## **6. Criterios de selección de los estudios y sujetos**

### 6.1. *Criterios de inclusión y exclusión*

#### 6.1.1. *Criterios de inclusión:*

- Estudios clínicos de tipo: observacionales, prospectivos y retrospectivos de pronóstico (cohortes, casos y controles).
- Pacientes: Estudios cuya muestra corresponda a gestantes  $\geq 18$  años de cualquier raza/etnia, con embarazos simples concebidos de forma espontánea o empleando algún tipo de terapia de reproducción asistida, en cualquier ámbito de atención (atención primaria, hospital, comunidad), ruralidad o entorno socioeconómico (países de ingresos bajos, medios y altos).
- Estudios que reporten desenlaces obstétricos adversos entendidos como aborto o pérdida gestacional previa a la viabilidad (expulsión o extracción de un feto  $< 20$  semanas de gestación o peso  $< 500$  g) y/o óbito fetal o mortinato (muerte fetal intrauterina  $> 20$  semanas de gestación).
- Estudios que reporten los valores séricos del primer trimestre (PAPP-A y/o free  $\beta$ -hCG en semanas 11-13+6).
- Lenguaje: Artículos publicados en inglés y español

- Tiempo: Artículos publicados entre el 01/01/2014 y 30/04/2024.

#### *6.1.2. Criterios de exclusión:*

- Publicaciones que no expresen las medidas de los marcadores séricos en MoM.
- Publicaciones que incluyan productos gestacionales con anomalías estructurales o cromosómicas.
- Estudios en los que no se midieron o no se informaron los resultados de interés.
- Estudios sin acceso al texto completo.
- Reportes de conferencias o posters sin publicaciones de resultados completos.
- Artículos de investigación evaluada por pares y/o cartas al editor.
- Artículos no traducibles al inglés o español.

#### *6.2. Población de estudio o participantes*

Estudios que incluyan a gestantes  $\geq 18$  años de cualquier raza/etnia, con embarazos simples concebidos de forma espontánea o empleando algún tipo de terapia de reproducción asistida, en cualquier ámbito de atención (atención primaria, hospital, comunidad), ruralidad o entorno socioeconómico (países de ingresos bajos, medios y altos).

#### *6.3. Intervención – Exposición*

Niveles anormales de la fracción libre de la  $\beta$ -hCG ( $<0,5$  MoM) y PAPP-A ( $<0,4$  MoM) en el suero materno del primer trimestre.

#### *6.4. Resultados de interés – desenlaces*

Aborto (expulsión o extracción de un feto  $<20$  semanas de gestación o peso  $<500$  g): pérdida gestacional previa a la viabilidad (10) y/o óbito fetal ó mortinato (muerte fetal intrauterina  $>20$  semanas de gestación).

## 7. Metodología de la revisión

### 7.1. Tipo y diseño de estudio

El enfoque metodológico corresponde a una investigación cuantitativa.

El tipo de estudio corresponde a una revisión sistemática de estudios pronósticos, que buscó establecer la asociación de los desenlaces obstétricos adversos descritos (Aborto (Expulsión o extracción de un feto  $\leq 20$  semanas de gestación o peso  $< 500$  gr): pérdida gestacional previa a la viabilidad y/o óbito fetal ó mortinato (muerte fetal intrauterina  $> 20$  semanas de gestación)), ante los niveles séricos anormales de los marcadores séricos del primer trimestre (PAPP-A ( $< 0.4$  MoM o múltiplos de la mediana) y/o  $\beta$ -hCG ( $< 0.5$  MoM)).

En este estudio se propuso realizar una búsqueda sistemática de la literatura basado en una estrategia de búsqueda reproducible de los estudios publicados entre 01/01/2014 y 30/04/2024.

Los datos obtenidos de los diferentes estudios previamente realizados se almacenaron en un formulario preestablecido de Excel (Microsoft 365), que además se alimentó con información que incluyó la presencia de complicaciones obstétricas descritas, cuya definición se hace de acuerdo con las guías obstétricas pertinentes como se mencionó previamente.

Se realizó un análisis de los datos reportados, evaluando además la validez interna de estos (control de sesgos, precisión y poder estadístico) y realizando una síntesis descriptiva de los resultados obtenidos.

Esta revisión sistemática de marcadores pronóstico se condujo siguiendo lineamientos del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses of DTA Studies (PRISMA) y del the Cochrane Handbook. Fue registrada en la base de datos PROSPERO (Diana Botero, Milciades Ibáñez. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free fraction of human chorionic gonadotropin (free  $\beta$ -hCG) in the first trimester and the risk of miscarriage or stillbirth: a systematic review)

Actualmente no existen revisiones sistemáticas similares reportadas en la literatura.

## ***7.2. Estrategia de búsqueda***

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas desde el 01/01/2014 hasta 30/04/2024 (Última revisión de la información enero 2025): PubMed, EMBASE y Cochrane Library utilizando combinaciones de palabras clave o términos DESC/MeSH, además se revisó la literatura gris en el centro de Recursos para el aprendizaje y la investigación (CRAI-UR) de la Universidad del Rosario, el Repositorio Institucional de la Universidad del Rosario – EdocUR y Google Scholar. (Ver tabla 5).

La estrategia de búsqueda fue enviada y revisada por cada uno de los investigadores y se realizaron reuniones de verificación de su validez. (Peer Review of Electronic Search Strategies-PRESS).

Tabla 5. Estrategia de búsqueda por base de datos

Estrategia de búsqueda	Bases de datos
(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Early Pregnancy Loss) Filters: from 2014 - 2024/4	
(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Spontaneous Abortion) Filters: from 2014 - 2024/4	
(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Miscarriage) Filters: from 2014 - 2024/4	
(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Stillbirth) Filters: from 2014 - 2024/4	
(((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Early Pregnancy Loss)) OR ((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Spontaneous Abortion))) OR ((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Miscarriage))) OR ((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) OR ((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Stillbirth))) OR ((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Stillbirth))) OR ((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Stillbirth))) OR ((((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Stillbirth))) Filters: from 2014 - 2024/4	PubMed
(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Early Pregnancy Loss) Filters: from 2014 - 2024/4	
((((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) ) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Early Pregnancy Loss) Filters: from 2014 - 2024/4	

---

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Early Pregnancy Loss)) OR (((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Early Pregnancy Loss)) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Spontaneous Abortion) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Spontaneous Abortion) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Spontaneous Abortion)) OR (((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Spontaneous Abortion)) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Miscarriage) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Miscarriage) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Miscarriage)) OR (((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Miscarriage)) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Stillbirth) Filters: from 2014 - 2024/4

(((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human)) AND (Stillbirth)) OR (((Pregnancy Complications) AND (Pregnancy Trimester, First)) AND (Pregnancy associated plasma protein-A)) AND (Stillbirth)) Filters: from 2014 - 2024/4

---

---

(early AND ('pregnancy'/exp OR pregnancy) AND ('loss'/exp OR loss) OR 'spontaneous abortion'/exp OR 'spontaneous abortion') AND ('pregnancy complication'/exp OR 'pregnancy complication') AND ('first trimester pregnancy'/exp OR 'first trimester pregnancy') AND ('chorionic gonadotropin beta subunit'/exp OR 'chorionic gonadotropin beta subunit') AND ('pregnancy associated plasma protein a'/exp OR 'pregnancy associated plasma protein a') AND [2014-2024]/py

('pregnancy complication' AND 'first trimester pregnancy' AND 'chorionic gonadotropin beta subunit' AND 'pregnancy associated plasma protein a' AND 'prematurity' AND [2014-2024]/py

('pregnancy complication'/exp OR 'pregnancy complication') AND ('first trimester pregnancy'/exp OR 'first trimester pregnancy') AND ('chorionic gonadotropin beta subunit'/exp OR 'chorionic gonadotropin beta subunit') AND ('pregnancy associated plasma protein a'/exp OR 'pregnancy associated plasma protein a') AND ('stillbirth'/exp OR 'stillbirth') AND [2014-2024]/py

EMBASE

('pregnancy complication'/exp OR 'pregnancy complication') AND ('first trimester pregnancy'/exp OR 'first trimester pregnancy') AND ('chorionic gonadotropin beta subunit'/exp OR 'chorionic gonadotropin beta subunit') AND ('pregnancy associated plasma protein a'/exp OR 'pregnancy associated plasma protein a') AND ('low birth weight'/exp OR 'low birth weight') AND [2014-2024]/py

---

Pregnancy Complications in Title Abstract Keyword AND Pregnancy Trimester, First in Title Abstract Keyword AND "chorionic gonadotropin" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Cochrane  
Library

Pregnancy Complications in Title Abstract Keyword AND Pregnancy Trimester, First in Title Abstract Keyword AND beta Subunit, Human in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and May 2024, in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)

---

Fuente: elaboración propia

### *7.2.1. Términos DeCS (Descriptores en ciencias de la salud) y Mesh (Medical Subject Headings)*

Pregnancy Complications

Pregnancy Trimester, First

Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human - hCG-beta

Pregnancy associated plasma protein-A - PAPP-A

Early Pregnancy Loss - Spontaneous Abortion- Miscarriage

Stillbirth

Biomarker

### *7.3. Recopilación y análisis de los datos*

#### *7.3.1. Selección de los estudios*

Un autor (Diana Botero) realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos Pub Med, EMBASE y Cochrane Library utilizando combinaciones de palabras clave o términos DESC/MeSH, además se revisó la literatura gris en el centro de Recursos para el aprendizaje y la investigación (CRAI-UR) de la Universidad del Rosario, el Repositorio Institucional de la Universidad del Rosario – EdocUR y Goolge Scholar, desde 01/01/2014 hasta 30/04/2024 efectuando la búsqueda el 14/06/2024.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada base de datos y se encuentra en el apéndice 1. Esta fue revisada además por los otros 2 investigadores de forma independiente. No se pudo realizar una búsqueda exhaustiva en todas las bases de datos, ya que la combinación de términos MeSH no siempre produjo resultados. Los resultados de a búsqueda en las diferentes bases de datos se filtraron y cuando se encontraron artículos duplicados, se eliminaron manualmente.

La recuperación de la literatura se realizó a través de un método de dos pasos. Dos autores (DB, MI) tamizaron los artículos arrojados por estas estrategias de búsqueda de forma independiente a través de los títulos y los resúmenes. Un revisor primario (1) examinó esta selección inicial nuevamente en un segundo momento y se obtuvo el texto completo de estos.

Los autores (1 y 2) evaluaron los reportes en texto completo de forma independiente mediante lectura crítica, en duplicado, y finalmente incluyeron los estudios con previa aplicación de los criterios de selección descritos. Los conflictos en el proceso de tamización o de selección fueron evaluados por tercer evaluador (MH) y resueltos mediante consenso.

*Criterios de inclusión:*

- Estudios clínicos de tipo: observacionales, prospectivos y retrospectivos de pronóstico (cohortes, casos y controles).
- Pacientes: Estudios cuya muestra corresponda a gestantes  $\geq 18$  años de cualquier raza/etnia, con embarazos simples concebidos de forma espontánea o empleando algún tipo de terapia de reproducción asistida, en cualquier ámbito de atención (atención primaria, hospital, comunidad), ruralidad o entorno socioeconómico (países de ingresos bajos, medios y altos).
- Estudios que reporten desenlaces obstétricos adversos entendidos como aborto o pérdida gestacional previa a la viabilidad (expulsión o extracción de un feto  $< 20$  semanas de gestación o peso  $< 500$  g) y/o óbito fetal o mortinato (muerte fetal intrauterina  $> 20$  semanas de gestación).
- Estudios que reporten los valores séricos del primer trimestre (PAPP-A y/o free  $\beta$ -hCG en semanas 11-13+6).
- Lenguaje: Artículos publicados en inglés y español
- Tiempo: Artículos publicados entre el 01/01/2014 y 30/04/2024.

*Criterios de exclusión:*

- Publicaciones que no expresen las medidas de los marcadores séricos en MoM.
- Publicaciones que incluyan productos gestacionales con anomalías estructurales o cromosómicas.
- Estudios en los que no se midieron o no se informaron los resultados de interés.
- Estudios sin acceso al texto completo.
- Reportes de conferencias o posters sin publicaciones de resultados completos.
- Artículos de investigación evaluada por pares y/o cartas al editor.
- Artículos no traducibles al inglés o español.

### *7.3.2. Recopilación y gestión de datos*

Los autores (1 y 2) extrajeron la información utilizando un formulario preestablecido diseñado en Excel (Microsoft 365) y definida por PECOS, es decir participantes incluidos, definición y medición de resultados y predictores. Este incluyó datos relacionados con la identificación del estudio, datos demográficos de la población, tamaño de la muestra, comorbilidades, los marcadores y desenlaces. Estos últimos consistieron en aborto y/o óbito fetal según la definición previamente descrita, reportados por la paciente, el cuidador o el proveedor de atención médica.

Para responder la pregunta de investigación se decidió seleccionar cualquier medida de asociación reportada por los estudios. Se registraron los números de frecuencia de las variables dicotómicas y la mediana (RIC, rango Inter cuartil) o la media (DE, desviación estándar) para las variables continuas. Esta extracción de datos permitió realizar un análisis cuantitativo de los hallazgos de los estudios incluidos.

Las discrepancias en los datos fueron evaluadas por otro investigador (3).

No se contactó a los autores de los estudios para obtener información adicional o datos adicionales de los participantes.

### *7.3.3. Calidad de los estudios: evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos*

Dos autores evaluaron de forma independiente la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los artículos incluidos de acuerdo con el diseño de los estudios (PROBAST). Se intercambiaron los datos y se hizo una comparación de los resultados obtenidos para establecer un consenso entre los autores (1 y 2). En caso de discrepancia entre los dos investigadores previos, se solicitó el concepto final de un tercer evaluador (M.H.).

### *7.3.4. Análisis de los artículos*

Dos autores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgos de los estudios incluidos utilizando la herramienta Prediction Model Study Risk of Bias Assessment Tool (PROBAST). El instrumento PROBAST evalúa el riesgo de sesgos en estudios utilizando cuatro pasos: la especificación de la pregunta de la revisión sistemática, clasificar el tipo de estudio de pronóstico, evaluación del riesgo de sesgos y aplicabilidad en cuatro dominios (participantes, predictores, desenlaces y análisis) utilizando preguntas señalizadoras y la evaluación del riesgo de sesgos y aplicabilidad en general calificándolo como bajo o alto para ambas. Estos datos fueron extraídos y almacenados en una plantilla de Excel (Versión 365).. Según los datos incluidos en los estudios se efectuaría un cálculo a partir de las tablas 2x2 de las métricas propias de los estudios de pronóstico como odds ratio (OR) y riesgo relativo (RR), también incluyendo variables de calificación como AUC-ROC y otras medidas como Sensibilidad y Especificidad, cuando los datos aportados en las publicaciones lo permitieran. Se había considerado el uso inicial del Software Jamovi, para el análisis mencionado. Sin embargo, con la información obtenida en la revisión, no fue posible realizar estos análisis dado que los datos disponibles fueron limitados y muy heterogéneos, reportando además diferentes medidas de asociación.

Ninguno de los estudios tenía suficiente información para crear tablas de contingencia, por esto no fue posible calcular estimadores, incluyendo su medida puntual e intervalos de confianza, lo que impidió realizar un metaanálisis. Después de identificar todos los artículos relevantes que se ajustaron a nuestra pregunta de investigación, recopilar la información de los estudios incluidos y evaluar el riesgo de sesgo de estos, se consideró no viable realizar un metaanálisis por la baja calidad de los datos y la heterogeneidad de estos (sesgo por la calidad de los estudios originales, lo que no permite una estimación global del efecto).

Se propone entonces la síntesis descriptiva de la información, pero no la combinación de estos datos.

## **8. Medidas Utilizadas en la revisión**

Las medidas utilizadas en la revisión se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Medidas utilizadas en la revisión

<b>Nombre</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de medición</b>
Título	Cualitativa	Nominal
Año	Cualitativa	Nominal
Revista	Cualitativa	Nominal
Autores	Cualitativa	Nominal
Tipo de estudio	Cualitativa	Nominal
País	Cualitativa	Nominal
Población	Cualitativa	Nominal
Edad	Cualitativa	Nominal
Antecedente de diabetes	Cualitativa	Nominal
PAPP-A (MoM)	Cualitativa	Nominal
Free $\beta$ -hCG	Cualitativa	Nominal
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal
PAPP-A: Desenlace pérdida <20 sem	Cualitativa	Nominal
PAPP-A: Desenlace mortinato	Cualitativa	Nominal
Free $\beta$ -hCG: desenlace perdida <20 sem	Cualitativa	Nominal
Free $\beta$ -hCG: desenlace mortinato	Cualitativa	Nominal
RoB Domino 1 PROBAST	Cualitativa	Nominal
Aplicabilidad Dominio 1 PROBAST	Cualitativa	Nominal
RoB Domino 2 PROBAST	Cualitativa	Nominal
Aplicabilidad Dominio 2 PROBAST	Cualitativa	Nominal
RoB Domino 3 PROBAST	Cualitativa	Nominal
Aplicabilidad Dominio 3 PROBAST	Cualitativa	Nominal
RoB Domino 4 PROBAST	Cualitativa	Nominal
RoB Global	Cualitativa	Nominal
Aplicabilidad Global	Cualitativa	Nominal

Fuente: elaboración propia

## 9. Aspectos éticos

### 9.1. Equipo de investigación

Dra. Diana Shirley Botero Builes

Médica y cirujana y, especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia y estudiante de segunda especialidad en Medicina Materno Fetal de la Universidad del Rosario. Participante y autora encargada del planteamiento y diseño del proyecto de investigación, recopilación de la literatura y redacción del marco teórico, recolección de los datos tras la revisión de los estudios analizados, así como la redacción de los resultados y conclusiones.

Dr. Emiliano Mauricio Herrera Méndez

Médico cirujano y especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Rosario. Subespecialista en Medicina Materno Fetal. Jefe Nacional Departamento de Medicina Materno Fetal, Clínicas Colsanitas – Keralty, Coordinador Académico del Programa de Subespecialidad en Medicina Materno Fetal, Fundación Universitaria Sanitas – Universidad del Rosario. Asesor temático, encargado de la revisión crítica del proyecto de investigación y sus avances, orientación en la literatura sobre la cual se basó el marco teórico, así como la revisión y validación de la redacción de los resultados y conclusiones.

Dr. Milciades Ibáñez Pinilla

Estadístico, Especialista en Epidemiología General y Docencia Universitaria. Magister en Epidemiología, PhD en Ciencias, Docente Investigador Fundación Universitaria Sanitas - Universidad de Rosario. Asesor metodológico, encargado de la revisión metodológica crítica del proyecto de investigación y sus avances, revisión y análisis de los datos de la base de datos recolectada tras la revisión de las historias clínicas y revisión y validación de la redacción de los resultados y conclusiones.

## *9.2. Categoría de la investigación*

La investigación no implicó ningún tipo de intervención adicional a los protocolos de cuidado institucional seguidos para el cuidado de las gestantes. Este estudio se clasificó como “sin riesgo”, según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y los principios de la declaración de Helsinki promulgada por la

Asociación Médica Mundial. Es de anotar que, por la naturaleza del estudio, no se requirió el reclutamiento de ningún sujeto de investigación y todo el estudio se basa en la recopilación de datos obtenidos a partir de estudios ya publicados (estudios primarios).

### *9.3. Población sujeta de investigación*

La población de estudio de esta investigación corresponde al grupo de gestantes mayores de 18 años, que cumplieron los criterios de inclusión previamente mencionados.

### *9.4. Proceso de obtención de consentimiento informado*

No se requirió por el tipo de estudio

### *9.5. Uso de datos personales*

Este estudio únicamente recopiló información de investigaciones clínicas previas, buscando sintetizar la evidencia disponible.

### *9.6. Riesgos y Beneficios*

Con una revisión exhaustiva de la literatura, se buscó sintetizar la evidencia disponible sobre los valores anormales de los marcadores séricos del primer trimestre y los desenlaces obstétricos adversos descritos. Esta permitió además comparar los resultados de los diferentes estudios.

Dentro de los riesgos del tipo de estudio, la calidad y el número de los estudios incluidos puede afectar la calidad de los resultados.

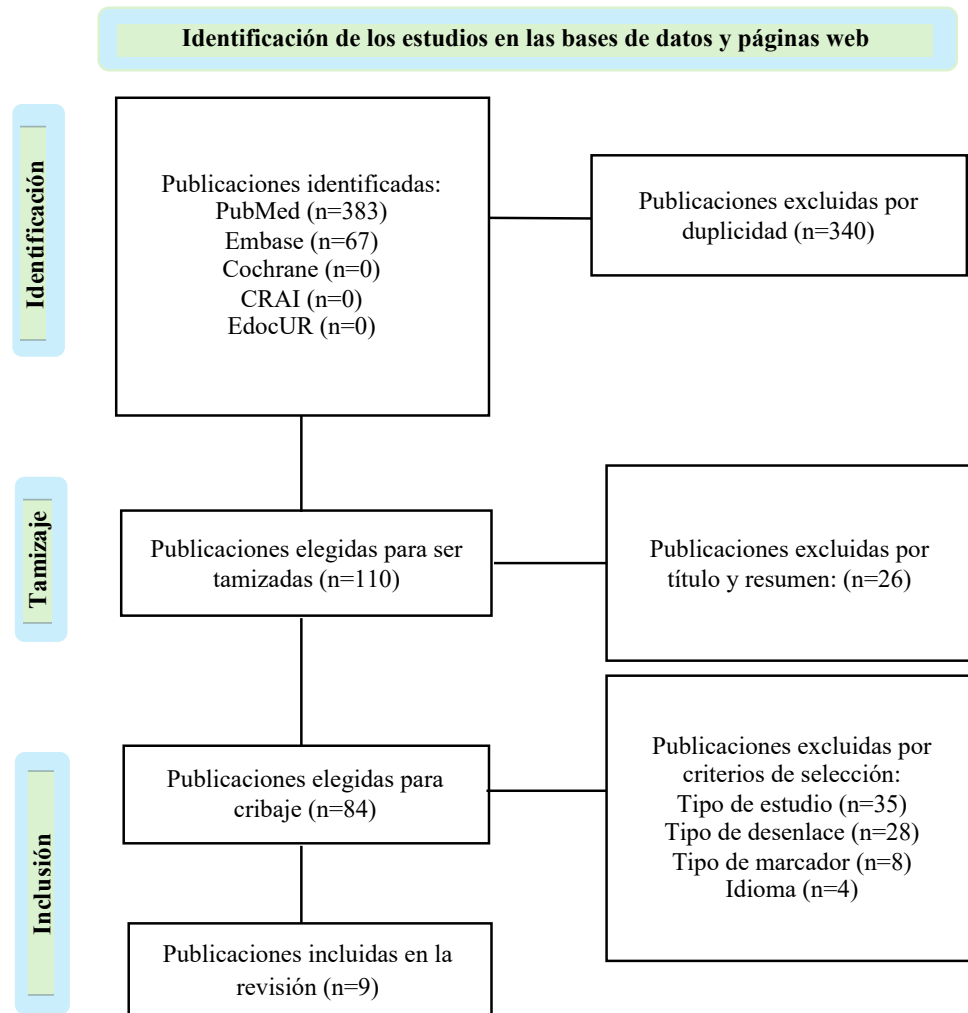
### *9.7. Titularidad de la información*

Ninguno

## **10. Desarrollo de la revisión sistemática**

Esta revisión sistemática fue conducida según los lineamientos de la guía PRISMA. Se identificaron 450 artículos en las bases de datos, de los cuales 340 se eliminaron por duplicidad, quedando 110 estudios para el tamizaje, siendo elegidos finalmente 9 los cuales cumplieron los criterios de selección. Esto se presenta en el flujograma PRISMA a continuación (ver figura 1).

10.1. *Figura 1. Flujoograma PRISMA de la elección de los artículos*



Fuente: elaboración propia basada en PRISMA 2020.

10.2. *Características de los estudios incluidos y excluidos*

De 450 estudios se eligieron para cribaje 84, de los cuales se excluyeron 75 por el tipo de estudio (n=35), por el tipo de desenlace (n=28), por el tipo de marcador (n=8), por el idioma (n=4), en el apéndice 2 relaciona las razones de exclusión por cada tipo de estudio.

Las investigaciones incluidas fueron publicadas entre el 2015 y el 2024 en países de Europa (España (38), Finlandia (13), Reino Unido (39) e Italia (40), correspondiendo al 55,6% de los estudios) y de Asia (India (41), Irán (42) y Turquía (43,44), correspondiendo a 44,4 % de los estudios). El 55,6% de los estudios correspondió a cohortes (14,39,40,43,44), un 33,4% se trató de casos y controles (13,38,42) y un 11,2% a un estudio de casos y controles anidado (41)(Ver Tabla 7).

Los estudios incluyeron a gestantes que asistían a diferentes programas de control prenatal que les midieron PAPP-A ó fracción libre de  $\beta$ -hCG en el primer trimestre de la gestación e incluyeron entre 304 a 4512 participantes con edades de media o mediana entre 25 a 30 años (Tabla 7). Menos del 5% de las gestantes de los estudios que reportaron tenían antecedente de diabetes (13,44) y menos del 30% de la población considerada en las muestras de los estudios tenían antecedente de tabaquismo (13,38,39,43,44).

Tabla 7. Características de la población incluida en los estudios evaluados

Autor	Año	País	Diseño	Población	Muestra	Edad	Antec. de diabetes	PAPP-A (MoM)	bHCG Libre	Tabaquismo
Valbuena <i>et al.</i> (38)	2015	España	Casos y controles	Gestantes con pérdida <13 sem en 2011. Excluidos aneuploidías	152 casos y 150 controles	Median: 33 en controles y 32 en casos.	NR	Mediana: 0.98 en controles y 0.35 en casos	Mediana: 0.88 en controles y 0.31 en casos	23.3% en controles y 19.7% en casos
Allen & Aquilina. (39)	2018	Reino Unido	Cohorte	Gestantes que fueron a hospital de Londres para US de primer trimestre	1045	Mediana 30 en control y 35 en casos.	NR	Mediana: 1.243 en controles y 1.019 en casos.	Mediana: 0.962 en controles y 0.653 en casos	3.16 en controles y 33.3 En casos
Kaijoma <i>et al.</i> (13)	2017	Finlandia	Casos y controles	Gestantes con medición de PAPP-A en primer trimestre en hospital de Finlandia	961	Media: 30.7 (5.4) casos y 30.8 (5.4) controles	Diabetes tipo 1. 0.9% en casos y 0.6 % en controles	0.23(0.06) en casos y 1.0 (0.65) en controles	0.91 (0.88) en casos y 1.03 (0.7) en controles	16.4% en casos y 11.7% en controles
Gupta <i>et al.</i> (41)	2015	India	Casos y controles anidado	Gestantes que ingresan al programa prenatal	1640	Media: 25.42 (3.964) en casos y 24.33 (3.327) en controles	NR	NR	NR	NR
Quattrocchi <i>et al.</i> (40)	2015	Italia	Cohorte	Gestantes	1804	Mediana: 31 (25-37) en casos y 32 (24-40) en controles	NR	NR	NR	NR
Sovio <i>et al.</i> (14)	2024	Reino Unido	Cohorte	Gestantes nulíparas	4512	NR	NR	NR	NR	NR
Mohamad <i>et al.</i> (42)	2019	Irán	Casos y controles	Gestantes no múltiples	237 casos y 237 controles	Media: 29.99 (5.05) en casos y 29.68 (4.85) en controles	NR	NR	NR	NR
Genc <i>et al.</i> (43)	2022	Turquía	Cohorte	Gestantes nulíparas	786	PAPP-A bajo: 28.98 (4.9), y PAPP-A Alto 28.65 (5.41)	NR	6.9% en PAPP-A bajo y 5.29% en PAPP-A alto	NR	26.44% en PAPP-A bajo y 29.04% en PAPP-A alto
Kanmaz <i>et al.</i> (44)	2019	Turquía	Cohorte	Casos (cualquier parto pretérmino) controles: no.	29528	Hombres: 27.21 (6.19) y Mujeres: 27.22 (6.21)	1.1% en hombres y 0.8% en mujeres	NR	NR	4.2% en hombres y 4.1% en mujeres

Fuente: elaboración propia

NR: No reportaron

## 11. Resultados de la revisión sistemática

### 11.1. *Riesgo de sesgos*

El riesgo de sesgo de los artículos incluidos se evaluó de acuerdo con el diseño de los estos, utilizando la herramienta PROBAST, permitiendo identificar que un 22,3% fueron evaluados como riesgo de sesgo bajo (14,38), y el 77,6% restante con riesgo de sesgo alto (13,39–44), principalmente por riesgos relacionados con el dominio de análisis y control de confusión mediante la revisión doble ciega (Tabla 8).

En el dominio de participantes, solo un estudio fue marcado como alto riesgo de sesgos (44). En los dominios de predictores y desenlaces ninguno fue marcado con alto riesgo de sesgos, mientras que solo dos fueron marcados con riesgo de sesgos bajo en el dominio de análisis (14,38). En el análisis y riesgo de sesgo generales se identificaron siete estudios con riesgo de sesgos alto (13,39–44)(Tabla 8).

En cuanto a aplicabilidad un estudio presento alta preocupación en el dominio de participantes (38). Cuatro de los nueve estudios fueron marcados como alta preocupación relacionado con el dominio de desenlaces, pues las definiciones temporales fueron diferentes a las utilizadas en la pregunta de investigación de este estudio (38,39,42,44)(Tabla 8).

Después de identificar todos los artículos relevantes que se ajustaron a nuestra pregunta de investigación, recopilar la información de los estudios incluidos y evaluar el riesgo de sesgo de estos, se consideró no viable realizar un metaanálisis por las medidas de impacto reportadas, la baja calidad de los datos y la heterogeneidad de estos (Sesgo por la calidad de los estudios originales, que no permite una estimación global del efecto).

Tabla 8. Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo de los artículos seleccionados: herramienta PROBAST

Autor	Dominio 1: Participantes		Dominio 2: Predictores		Dominio 3: Desenlaces		Dominio 4: Análisis		General	
	Riesgo	Aplicabilidad	Riesgo	Aplicabilidad	Riesgo	Aplicabilidad	Riesgo	Riesgo	Aplicabilidad	
Valbuena et al. (38)	Bajo	Alta preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Alta preocupación	Bajo	Bajo	Alta preocupación	
Allen & Aquilina. (39)	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Alta preocupación	Alto	Alto	Alta preocupación	
Kaijoma et al. (13)	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Alto	Alto	Baja preocupación	
Gupta et al. (41)	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Alto	Alto	Baja preocupación	
Quattrocchi et al. (40)	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Alto	Alto	Baja preocupación	
Sovio et al. (14)	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Bajo	Baja preocupación	
Mohamad et al. (31)	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Alta preocupación	Alto	Alto	Alta preocupación	
Genc et al. (43)	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Alto	Alto	Baja preocupación	
Kanmaz et al. (44)	Alto	Baja preocupación	Bajo	Baja preocupación	Bajo	Alta preocupación	Alto	Alto	Alta preocupación	

Fuente: elaboración propia.

## 11.2. *Capacidad predictiva de PAPP-A y desenlaces obstétricos adversos*

Los nueve estudios incluidos evaluaron la asociación de PAPP-A en el primer trimestre en conjunto, con un 55,6% reportando pérdidas menores de 20 semanas (14,38,40,42,43) y un 66,7% para pérdidas mayores a las 20 semanas (13,14,39,41,43,44). Sin embargo, debido a la gran heterogeneidad de reporte de los valores de PAPP-A y las medidas de asociación utilizadas, no fue posible realizar un metaanálisis (Tabla 9 y 10).

### 11.2.1. *Perdida de <20 semanas*

La capacidad predictiva de la PAPP-A para el desenlace pérdida <20 semanas fue evaluada por Valbuena et al., quienes utilizaron como punto de corte 13 semanas, encontrando una mediana en casos de 0.35 MoM contra 0.98 MoM en controles sin este desenlace, este estudio halló un corte: <0.48 MoM como el más ideal con sensibilidad: 62.1%; especificidad: 89.3%; exactitud: 72.3%; VPP: 84.5%; LR+ 5.83; AUC (IC 95%) 0.76 (0.70-0.80) (38).

En cambio, el estudio de Mohamad et al., en el que se utilizó una agrupación a las 20 semanas reportaron que el mejor puntaje de corte fue de 0.25 MoM con una sensibilidad del 82,7%, especificidad del 80% y capacidad ROC-AUC de 0,741 (IC 95%)(42). Mientras que en el estudio de Quattrocchi et al., encontraron un OR de 1,117 (IC95%: 1,2-2,4)(40) y en el de Sovio et al., fue de 0,73 (IC95%: 0,52-0,73)(14) (Tabla 9 y 10).

Tabla 9. Características de los estudios incluidos

Autores	Año	Población	n: Casos	n: Controles	Observaciones	PAPP-A (MoM)	bHCG	Marcadores	Desenlaces
Valbuena et al. (38)	2015	Gestantes con pérdida <13 sem en 2011. Excluidos aneuploidias	152	150	Controles similares a los casos de la misma cohorte. Casos: 33.01 a (25-45). Casos y controles similares.	Mediana: 0.98 en controles y 0.35 en casos	Mediana: 0.88 en controles y 0.31 en casos	PAPP-A y bhCG libre (MoM) entre 8 a 12 sem	Pérdida <13 sem
Allen & Aquilina. (39)	2018	Gestantes que fueron a hospital de Londres para US de primer trimestre	3 (0.29%)	855	NR	Mediana: 1.243 en controles y 1.019 en casos.	Mediana: 0.962 en controles y 0.653 en casos	NR	Pérdida >24 (Mortinato)
Kaijoma et al. (13)	2017	Gestantes con medición de PAPP-A en primer trimestre en hospital Universitario de Hesinki- Finlandia	961	961	961 en PAPP-A bajo (<0.3 MoM) y 961 en PAPP-A normal (0.9-1.1 MoM))	0.23(±0.06) MoM en casos y 1.0 (±0.65) MoM en controles	0.91 (0.88) en casos y 1.03 (0.7) en controles	Marcadores séricos en primer trimestre: FUR - LCR	NR
Gupta et al. (41)	2015	Gestantes que ingresan al programa prenatal	1640	200	148 con PAPP-A Menor a 0.4 MoM De estos, 18 con PAPP-A <0.4 MoM (12%): Aborto espontáneo, no fueron incluidos en el estudio	NR	NR	Marcadores séricos en primer trimestre: PAPP-A <0.4 MoM	NR
Quattrocchi et al. (40)	2015	Gestantes de todos los distritos de la ciudad de Messina	1804	NR	Casos: 164 con PAPP-A <0.3 MoM y 1640 con PAPP-A ≥0.3 MoM como los controles	NR	NR	Marcadores séricos en primer trimestre (Semana 8-11)	Aborto: pérdida de la gestación <22 sem
Sovio et al. (14)	2024	Gestantes en el hospital Rosie (Cambridge, UK)	4512	NR	NR	NR	NR	Marcadores séricos ~12 Semanas	Pérdida previsible <24 sem y mortinato ≥24 sem
Mohamad et al. (31)	2019	Gestaciones simples	237	237	Casos: 237 con PAPP-A <0.4 MoM y 237 con PAPP-A ≥0.4 MoM como los controles	NR	NR	PAPP-A <P 5% o <0.4 MoM Edad gestacional de 11-13 semanas	NR
Genc et al. (43)	2022	Gestaciones simples	786	NR	NR	6.9% en PAPP-A bajo y 5.29% en PAPP-A alto	NR	Marcadores séricos entre 11-13+6 sem	Pérdida fetal intrauterina >24 sem
Kanmaz et al. (44)	2019	Casos (cualquier parto pretérmino) vs controles: no	29528	NR	PAPP-A bajo (<0.4 MoM) y Bhcg bajo (>0.5 MoM)	NR	NR	Marcadores séricos entre 11-13+6 sem	Aborto tardío: 16-24 sem

Fuente: elaboración propia.

Tabla 10. Continuación de las características de los estudios incluidos

Autores	PAPP-A				bHCG			
	Perdida < 20 sem	Observaciones	Mortinato	Observaciones	Perdida < 20 sem	Observaciones	Mortinato	Observaciones
Valbuena et al. (38)	NR	Mediana en casos fue 0.35 MoM más baja vs. 0.98 en controles. Corte: <0.48.	NR	Sens: 62.1%; Esp: 89.3; Exact: 72.3; VPP: 84.5%; LR+ 5.83; AUC (IC 95%) 0.76 (0.70-0.80)	NR	MoM 0.31 en casos vs. MoM 0.88 en controles. <0.44	NR	Sens: 66.4%; Esp: 89.3%; Exac: 79.5; VPP: 85.3%; LR+: 6.23; AUC (IC 95%) 0.84 (0.75-0.85)
Allen & Aquilina. (39)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kajjoma et al. (13)	30 (3.1%) en el grupo de los casos y 4 (0.4%) en el grupo de control. Valor P <0.001. OR (IC 95%) (2.7-22.0)	Sens: 97% - Esp 51% VPP:3%	9 del grupo de los casos (0,91%) vs ninguno en el grupo de controles OR 17.1 (8.7-33.9)	Sens: 100% - Esp 50% VPP:1%	NR	NR	NR	NR
Gupta et al. (41)	NR	NR	4 en el grupo de los casos (3.08%) vs ninguno en el grupo de control (P 0.154)	Sens: 100% - Esp 61% VPP:3%	NR	NR	NR	NR
Quattrocchi et al. (40)	29 (17.7%) vs. 159 (9.7%)	P:0.04, OR: 1.7 (IC95%: 1.2-2.4) Sens: 15% - Esp: 92% VPP:18% VP:90%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sovio et al. (14)	NR	OR: 0.73 (IC: 0.52-0.73)	OR: 0.89 (IC95%: 0.02-1.74)	NR	OR: 0.96 (IC95%:0.61-1.74)	NR	OR: 1.14 (IC95%: 0.24-2.04)	NR
Mohamad et al. (31)	5.1% Casos vs 3% controles. P<0.034 ROC: 0.741.	El mejor puntaje de corte es 0.25 MoM con sens 82.7 y esp 80%. Sens:80% - Esp: 51%, VPP:5% - VP: 99%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gene et al. (43)	NR	10th percentil: 0.45 MoM vs <0.45 MoM PAPP-A y ≥0.45 MoM 5th percentil: 0.37 MoM vs <0.37 MoM PAPP-A y ≥0.37 MoM	<10th Percentil 1 (1.15%) vs ≥10th percentil 3 (0.43%) P 0.148 <5th Percentil 0 (0%) vs ≥5th percentil 4 (0.54%) P 0.647	OR:2.68 (IC95%: 0.28-25.47) <10th Percentil: Sens:25%, Esp: 91%, VPP 1% - VP: 100%	NR	10th percentil: 0.41 MoM. Vs <0.41 MoM PAPP-A y ≥0.41 MoM 5th percentil: 0.34 MoM vs <0.34 MoM PAPP-A y ≥0.34 MoM	OR no calculable	<10th Percentil 0 (0%) vs ≥10th percentil 4 (0.57%) P 0.503 <5th Percentil 0 (0%) vs ≥5th percentil 4 (0.54%) P 0.638
Kanmaz et al. (44)	NR	NR	aRR: 2.08 (IC95%: 0.75-5.8) p 0.159 en hombres y 0.57 (0.81-4.10) en mujeres p 0.571	NR	NR	NR	aRR: 0.656 (0.431-1.013) en hombres P0.075 y 0.568 (0.356-0.907) en mujeres P: 0.018	NR

Fuente: elaboración propia.

### ***11.2.2. Pérdida >20 semanas***

La capacidad para predecir la pérdida de >20 semanas fue disímil. Mientras el estudio de Kaijomma encontró un OR 17,1 (IC 95%: 8,7-33,9) (13), el de Sovio encontró un OR de 0,89 (IC 95%: 0,02-1,74) (43) y el de Genc un OR de 2,68 (IC 95%: 0,28-25,47) (43). El estudio de Kanmaz que evaluó el riesgo entre hombres y mujeres encontró un riesgo relativo ajustado aRR de 2,08 (IC 95%: 0,75-5,8) en hombres y 0,57 (0,81-4,10) en mujeres (44).

### ***11.3. Capacidad predictiva $\beta$ -hCG libre y desenlaces obstétricos adversos***

Cuatro estudios evaluaron la capacidad predictiva de la  $\beta$ -hCG libre en el primer trimestre para pérdidas gestacionales (14,38,43,44). Debido a la gran heterogeneidad de reporte de los valores de la fracción libre de la  $\beta$ -hCG y las medidas de asociación utilizadas, no fue posible realizar un metaanálisis.

#### ***11.3.1. Perdida <20 semanas***

En las pérdidas presentadas <20 semanas gestacionales, Valbuena et al., encontraron un 0.31 MoM en los casos versus 0.88 MoM en los controles, con puntaje de corte <0.44; sensibilidad: 66.4%; especificidad: 89.3%; exactitud: 79.5%; VPP: 85.3; LR+: 6.23 (38), mientras que Sovio et al., en su estudio encontraron un OR de 0,96 (IC 95%: 0,61-1,74).

#### ***11.3.2. Perdida >20 semanas***

En cuanto a las pérdidas presentadas después de las 20 semanas, en el estudio de Sovio et al., reportaron un OR de 1,14 (IC 95%: 0,24-2,04), mientras que en el estudio de Kanmaz et al., encontraron un aRR de 0,656 (IC 95%: 0,431-1,013) en hombres y 0.568 (IC 95%: 0,356-0,907) en mujeres.

## 12. Discusión

La presente revisión permitió conocer el comportamiento entre los marcadores PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre con respecto del aborto (expulsión o extracción de un feto <20 semanas de gestación o peso <500 gr) y la pérdida gestacional previa a la viabilidad y/o óbito fetal ó mortinato (muerte fetal intrauterina >20 semanas de gestación), entendidos como desenlaces obstétricos adversos en gestantes >18 años a través de una revisión sistemática de la literatura.

En la literatura se proponen diferentes medidas de los marcadores séricos del primer trimestre, PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre, para evaluar el riesgo de eventos adversos, no obstante, la mayoría considera un punto de corte en general de PAPP-A <0,4 MoM y  $\beta$ -hCG libre <0,5 MoM, similar a nuestro estudio (45–47). Estos presentan además, variabilidad significativa en la capacidad predictiva con los desenlaces propuestos, análisis que se dificulta además por la baja frecuencia de presentación de los desenlaces en las poblaciones de mujeres expuestas (45).

La mayoría de los estudios incluidos tenían un riesgo bajo de sesgo de selección ya que los criterios de los estudios concordaban con la pregunta de investigación, incluyeron a todas las gestantes de poblaciones específicas, con un registro adecuado de los predictores que no estaban relacionados con la presentación de los desenlaces. Con respecto a estos últimos, aunque no es claro en todos los estudios como se hace su determinación, por la definición de estos, se pudo evaluar de forma objetiva su presentación. Algunos estudios definieron aborto o mortinato en rangos diferentes a la media de 20 semanas establecida en nuestra investigación, por lo que no se adaptaron por completo a la definición de nuestros desenlaces, aumentando riesgo de sesgo al considerar la aplicabilidad.

En el análisis estadístico, la mayoría tenían riesgo muy alto de sesgo ya que no contaron con metodologías para la evaluación y corrección por pérdidas durante el estudio o la cantidad de desenlaces era insuficiente para calcular estimados precisos para su evaluación y en otros, el número de desenlaces presentados era escaso, lo que dificultó el análisis. Por tanto, solo dos de los nueve estudios incluidos fueron evaluados con bajo riesgo de sesgos en la evaluación general con la herramienta PROBAST. La literatura disponible para los desenlaces y los niveles bajos de PAPP-A es escasa, pero en general, su comportamiento para

evaluar la asociación de presentación de estos desenlaces no es bueno ya que el rendimiento diagnóstico de estas pruebas fue estimado como baja (46,47).

Con la información disponible no es claro determinar una relación estadística entre los niveles bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre como predictores de riesgo de aborto o mortinato, no obstante, los estudios sugieren que niveles bajos  $\beta$ -hCG libre presentan menos riesgo para pérdidas gestacionales <20 semanas en fetos femeninos. Hay que interpretar con cautela esta información, ya que las diferencias estadísticas, el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia no permite asegurar su utilidad en este aspecto.

La capacidad predictiva de PAPP-A para el desenlace de pérdida <20 semanas, es aceptable; siendo reportadas las propiedades como herramienta diagnóstica en un nivel <0,48 MoM en cuanto a sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo hasta por encima del 84% (38), siendo algo similar para un corte de 0,25 MoM (42). La capacidad para predecir la pérdida de >20 semanas tuvo un comportamiento disímil, pero es evidente que los niveles bajos de los biomarcadores estudiados cumplen algún rol con respecto de la presencia de desenlaces obstétricos adversos en gestantes >18 años.

Los datos sobre niveles bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre como predictores de riesgo de aborto o mortinato, sugieren que, aun cuando no se ha dilucidado con total precisión su comportamiento en los desenlaces obstétricos adversos, hay que interpretar con cautela estos datos, ya que las diferencias estadísticas y el riesgo de sesgo es importante, es decir, la calidad de la evidencia no nos permite decir con certeza que no son útiles en este aspecto en nuestro estudio, pero se aprecia una probable relación desde el punto de vista clínico.

Por lo tanto, también es importante mencionar que, si bien la utilidad de los valores bajos de estas pruebas para evaluar el riesgo de aborto o mortinato no es la adecuada, hay revisiones sistemáticas y estudios primarios de buena calidad que ratifican su utilidad en la asociación de estos niveles bajos de marcadores séricos del primer trimestre y el riesgo de otros desenlaces materno-fetales como las aneuploidías (trisomía 13, 18 y 21), la restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia, aunque con resultados contradictorios (47–49).

La revisión de Zhong y colaboradores evaluó 103 estudios en los que encontró que el rendimiento diagnóstico de PAPP-A para preeclampsia, RCIU y parto pretérmino es regular o mala. Mientras el LR+ combinado para estas se encuentra <10 (PEG <P10; LR+ para 0,4

MoM es de 2,46 IC95%: 1,95-2,98), el LR- combinado pasa por la unidad o tiene capacidad discriminativa pobre (PEG <P10; LR- para 0,4 MoM es de 0,93 IC95%: 0,9-0,95) (50).

Con la información obtenida en la revisión y la calidad de los estudios originales, no es posible realizar otros análisis más allá de un escenario descriptivo, dado que los datos disponibles son limitados y heterogéneos, reportando además diferentes medidas de asociación, por lo que no es adecuado plantear una estimación global del efecto ni un metaanálisis de estos.

Se decidió entonces la presentación de la síntesis descriptiva de la información, pero no la combinación de estos datos, ya que esto podría comprometer la transparencia y validez de los resultados de la revisión. Se requieren entonces futuras investigaciones que permitan evaluar el riesgo de aborto y mortinato en gestantes con niveles bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre, con un diseño metodológico adecuado para evitar fuentes potenciales de sesgo y tener la mejor calidad de la evidencia disponible que permita evaluar la utilidad de estas herramientas en la práctica clínica.

### **13. Sesgos**

Se encontraron pocos estudios con alto riesgo de sesgo en la información. Se sospecha sesgo de publicación al incluir restricciones de lenguaje diferente a inglés y español, sin embargo, se reconoce que traducciones mediante herramientas automatizadas, puede inducir a evaluaciones inadecuadas de riesgos de sesgos o a extracciones no adecuadas de la información. Finalmente se sospecha sesgo de resultado por la calidad de los estudios originales, lo que no permite una estimación global del efecto.

### **14. Fortalezas**

Hasta la fecha, se conoce que esta es la primera revisión sistemática que sintetiza el papel discriminativo de estos dos marcadores para estos dos desenlaces para la región de Latinoamérica, que incluyó una búsqueda estructural y un proceso de selección de los estudios por duplicado y extracción de la evidencia según los lineamientos y

recomendaciones de Cochrane y PRISMA, respaldando los resultados obtenidos de esta revisión con estándares de calidad.

## **15. Debilidades**

Sin embargo, esta revisión encontró pocos estudios primarios que evaluaran estos desenlaces y una gran cantidad de ellos (7/9) tenían alto riesgo de sesgos. Además, varios de estudios utilizaban métricas diferentes de los marcadores, lo que limitó la síntesis y la generalización de la información. Sumado a la heterogeneidad de los estudios, limitó la realización de técnicas de metaanálisis y estudios pronósticos.

Otra debilidad se cierne en el número de estudios que abordaran el objetivo planteado para la presente revisión, o que incluyeran dentro de sus resultados aquellos que fueran útiles para esta, los cuales son escasos en las bases de datos, permitiendo afirmar que es un tema aunque escaso en investigación despierta interés científico dadas las bondades que se suponen están presentes en la determinación de la relación entre los desenlaces obstétricos adversos y los niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en el primer trimestre del embarazo

## **16. Conclusiones y recomendaciones**

Los niveles bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre han sido utilizados para el pronóstico de aneuploidías y trastornos de placentación, sin embargo con la información disponible, no es claro determinar su comportamiento como predictores de riesgo de aborto o mortinato. Los estudios sugieren que niveles bajos de  $\beta$ -hCG libre y PAPP-A se asocian con aborto y mortinato. Sin embargo, el rendimiento y la capacidad predictiva no fueron estadísticamente significativos en todos los estudios incluidos en la revisión.

Se requieren un mayor número de estudios con mejor calidad metodológica mejor diseñados y ejecutados, con mayor frecuencia de presentación de los desenlaces, que permitan evaluar el papel de los niveles séricos bajos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG para predecir aborto, mortinato y otros desenlaces obstétricos adversos.

## 17. Otra información

### 17.1. Registro: PROSPERO (ID 1007403)

Esta revisión fue registrada en PROSPERO con el número de registro: ID 1007403. (Diana Botero, Milciades Ibáñez. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free fraction of human chorionic gonadotropin (free  $\beta$ -hCG) in the first trimester and the risk of miscarriage or stillbirth: a systematic review).

### 17.2. Apoyo:

Esta revisión no contó con financiación ni apoyo financiero o no financiero de ninguna institución y se realiza en el tiempo libre de los autores.

### 17.3. *Intereses*

Los autores no presentan ningún tipo de conflictos de intereses que pudiera influir y sean declaradas en el desarrollo de la presente revisión.

### 17.4. *Disponibilidad de datos*

Se disponen de documentos de anexo. Adicionalmente en caso de requerir datos u otra información adicional que no se encuentre en los apéndices dispuestos al final del documento, es posible establecer contacto con la autora Diana Shirley Botero Builes vía correo electrónico en caso de requerir información adicional: [dianas.botero@urosario.edu.co](mailto:dianas.botero@urosario.edu.co)

## 18. Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary. Washington; 2019.
2. Graham W, Woodd S, Byass P, Filippi V, Gon G, Virgo S, et al. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10056):2164–75.
3. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130–7.
4. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1108–19.
5. Barrett PM. Editorial: Adverse Pregnancy Outcomes—A Missed Opportunity to Prevent Chronic Disease? *Int J Public Health*. 2021 Jan 25;66.
6. Odibo AO, Patel KR, Spitalnik A, Odibo L, Huettner P. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol*. 2014 Mar;34(3):186–91.
7. Blitz MJ, Rochelson B, Vohra N. Maternal Serum Analytes as Predictors of Fetal Growth Restriction with Different Degrees of Placental Vascular Dysfunction. *Clin Lab Med*. 2016 Jun;36(2):353–67.
8. Turner JM, Kumar S. Low First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels Are Not Associated with an Increased Risk of Intrapartum Fetal Compromise or Adverse Neonatal Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2020 Apr 13;9(4).
9. Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Semin Perinatol*. 2005 Aug;29(4):190–4.
10. Cuffe JSM, Holland O, Salomon C, Rice GE, Perkins A V. Review: Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta*. 2017 Jun;54:104–10.
11. Smith GCS, 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. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Jan;107(1):161–6.
12. Smith GCS, 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 1;87(4):1762–7.

13. Kaijoma M, Rahkonen L, Ulander V, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, et al. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2017 Jan 3;136(1):76–82.
14. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Association between adverse pregnancy outcome and placental biomarkers in the first trimester: A prospective cohort study. *BJOG.* 2024 May 12;131(6):823–31.
15. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98.
16. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): A local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth Hormone & IGF Research.* 2007 Feb;17(1):10–8.
17. Pornwattanakrilit W, Sekararithi R, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, et al. First-trimester serum biomarker screening for fetal Down syndrome as a predictor of preterm delivery: a population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020 May 18;33(10):1717–24.
18. The Fetal Medicine Foundation. Risk for trisomies at 11-13 weeks. 2025. *Trisomies.*
19. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2019 May 20;145(S1):1–33.
20. Lawrence ER, Klein TJ, Beyuo TK. Maternal Mortality in Low and Middle-Income Countries. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022 Dec;49(4):713–33.
21. Organización Mundial de la Salud. Mortalidad materna [Internet]. Washington; 2023 [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
22. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 52. Bogotá; 2024.
23. Fine M. Maternal Morbidity and Mortality, Clinicians, and Public Health: An *AJPH* Supplement. *Am J Public Health.* 2024 May;114(S4):S299–301.

24. Lawrence ER, Klein TJ, Beyuo TK. Maternal Mortality in Low and Middle-Income Countries. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022 Dec;49(4):713–33.
25. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet.* 2021 May;397(10285):1658–67.
26. Jauniaux E, Grønbeck L, Bunce C, Langhoff-Roos J, Collins SL. Epidemiology of placenta previa accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Nov 12;9(11):e031193.
27. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Feb;90(2):140–9.
28. Martell Claros N. La hipertensión arterial en la embarazada. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2017;34:22–5.
29. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum Hemorrhage: Epidemiology, Risk Factors, and Causes. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Mar;53(1):147–56.
30. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2020 Jul 10;150(1):31–3.
31. Mohammed K, Shaban I, Al-Akour N, Kassab M, Creedy D. Low birth weight in Jordan: a hospital-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020 Sep 16;33(18):3050–5.
32. Baer RJ, Lyell DJ, Norton ME, Currier RJ, Jelliffe-Pawlowski LL. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2016 Mar;198:1–6.
33. Ozdemir S, Sahin O, Acar Z, Demir GZ, Ermin E, Aydin A. Prediction of Pregnancy Complications With Maternal Biochemical Markers Used in Down Syndrome Screening. *Cureus.* 2022 Mar 13;
34. Nicolaides KH, Falcón O. *La ecografía de las 11-13 +6 semanas.* London; 2004.
35. 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 Oct;191(4):1446–51.
36. Dane B, Dane C, Batmaz G, Ates S, Dansuk R. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A is a predictive factor for early preterm

- delivery in normotensive pregnancies. *Gynecological Endocrinology*. 2013 Jun 9;29(6):592–5.
37. Masihi S, Amirgholami B, Nourian B, Zamani Behbahani S, Khezri M, Javid F. Association of First-Trimester Low PAPP-A Levels (0.2 MoM) with Maternal and Fetal Outcomes. *European Journal of Medical and Health Sciences*. 2025 Jan 10;7(1):10–4.
  38. Valbuena H, Ramis J, Sagalá J, Sánchez MÁ, Aulesa C. First-trimester screening biochemical markers (free beta-subunit human chorionic gonadotropin, pregnancy-associated plasma protein- <sc>A</sc> ) and risk of early fetal loss. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015 Jan 27;41(1):69–76.
  39. Allen R, Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018 Nov 2;31(21):2789–806.
  40. Quattrocchi T, Baviera G, Pochiero T, Basile F, Rizzo L, Santamaria A, et al. Maternal Serum PAPP-A as an Early Marker of Obstetric Complications? *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(1):33–6.
  41. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, et al. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015 Jul 15;41(7):1003–8.
  42. Mohamad Jafari R, Masihi S, Barati M, Maraghi E, Sheibani S, Sheikhvatan M. Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A for Predicting Adverse Pregnancy Outcome. *Arch Iran Med*. 2019 Oct 1;22(10):584–7.
  43. Genc S, Ozer H, Emeklioglu CN, Cingillioglu B, Sahin O, Akturk E, et al. Relationship between extreme values of first trimester maternal pregnancy associated plasma Protein-A, free- $\beta$ -human chorionic gonadotropin, nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022 May;61(3):433–40.
  44. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Karataşlı V, Çakır İ, Budak A, et al. Effects of fetal gender and low first trimester aneuploidy screening markers on preterm birth. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Oct;48(8):649–52.

45. Tsibizova V, Al-Sannan B, Fedorova A, Govorov I, Meyyazhagan A, Di Renzo GC. Can we improve the outcome of pregnancies with low serum PAPP-A in the first trimester? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2024 Jan 2;37(1).
46. PAPP-A michail M, Fasoulakis Z, Daskalakis G, Theodora M, Rodolakis A, Antsaklis P. Importance of Low Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) Levels During the First Trimester as a Predicting Factor for Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Cohort Study of 2636 Pregnant Women. *Cureus*. 2022 Nov 8;
47. Kantomaa T, Väärasmäki M, Gissler M, Sairanen M, Nevalainen J. First trimester low maternal serum pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as a screening method for adverse pregnancy outcomes. *J Perinat Med*. 2023 May 25;51(4):500–9.
48. Borna S, Ashrafzadeh M, Ghaemi M, Eshraghi N, Hivechi N, Hantoushzadeh S. Correlation between PAPP-A serum levels in the first trimester of pregnancy with the occurrence of gestational diabetes, a multicenter cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Dec 11;23(1):847.
49. Krawczyk J, Ratajczak P, Sajdak S. Increased risk of low infant birth weight in pregnant women with low PAPP-A values measured in the first trimester. *Ginekol Pol*. 2022 Oct 20;
50. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Dec 25;15(1):191.

## 19. Apéndices

- Apéndice 1: Tabla de extracción de estudios y resumen Riesgo de sesgo
- Apéndice 2: Documento de estrategia de búsqueda
- Apéndice 3: Probast
- Apéndice 4: Proceso de selección de artículos
- Apéndice 5: Artículos de revisión
- Apéndice 6: Registro PROSPERO

