



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS
MEXICANOS**

**“MEDICIÓN DE FOSFATASA ALCALINA SÉRICA COMO PREDICTOR DE
PARTO PRETÉRMINO EN PACIENTES CON EMBARAZO DE SEGUNDO
TRIMESTRE DERECHOHABIENTES DE HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX
DURANTE LOS AÑOS 2019 – 2020”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA JIMENA TORRES MORALES

TUTOR- DR. JOSE MANUEL MARQUEZ SANDOVAL

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

HOSPITAL CENTRAL NORTE, PETRÓLEOS MEXICANOS

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

• Resumen	3
• Marco teórico.....	6
○ Factores de riesgo para parto pretérmino	9
○ Patogénesis.....	9
○ Diagnóstico de parto pretérmino	11
○ Pruebas diagnosticas en el parto pretérmino.....	13
○ Rol de la fosfatasa alcalina como predictor de parto pretérmino	9
• Justificación.....	14
• Pregunta de investigación.....	15
• Objetivos	15
• Variables.....	16
• Universo.....	17
• Tiempo y espacio.....	17
• Criterios de selección	17
• Tamaño de la muestra.....	18
• Tipo de estudio.....	18
• Metodología de medición.....	18
• Diseño de análisis estadístico	18
• Estadística	18
• Consideraciones éticas	19
• Medidas de seguridad para los sujetos en estudio.....	20
• Aspectos logísticos	20
• Recursos.....	20
• Financiamiento.....	20
• Métodos estadísticos y análisis de resultados.....	21
• Resultados.....	28
• Discusión.....	29
• Conclusiones.....	30
• Bibliografía.....	30

“Medición de fosfatasa alcalina sérica como predictor de parto pretérmino en pacientes con embarazo de segundo trimestre derechohabientes de Hospital Central Norte Pemex durante los años 2019 – 2020”

"Measurement of serum alkaline phosphatase as a predictor of preterm delivery in patients with second trimester pregnancy entitled of Pemex North Central Hospital during the years 2019 - 2020".

Resumen

Antecedentes: El parto pretérmino se define como el parto antes de las 37 semanas de gestación. Constituye un problema importante para la obstetricia y la perinatología debido a las complicaciones asociadas a la prematuridad del neonato. La detección temprana del parto pretérmino es difícil debido a que los síntomas iniciales son escasos y cuando aumentan el parto generalmente es difícil de evitar. Un marcador de predicción rápido y preciso pudiera identificar a las mujeres con parto pretérmino cercano o inminente. 2

A nivel sérico, la fosfatasa alcalina pertenece al grupo de ortofosfatos hidrolasas y se encuentran principalmente en las membranas plasmáticas. Existen 4 isoenzimas en el plasma: hepática, ósea, intestinal y placentaria. La fosfatasa alcalina placentaria (FAP) es una glicoproteína unida a la membrana en las vellosidades del sincitiotrofoblasto. Es detectable en el suero materno en valores crecientes mientras avanza la edad gestacional, alcanzando sus concentraciones máximas al término del embarazo. Varios estudios han sugerido la posible asociación entre concentraciones elevadas de FAP y preeclampsia, bajo peso al nacer e insuficiencia placentaria. En embarazos de segundo trimestre un valor de corte de >160 UI/L presenta una sensibilidad 34,3%, especificidad 93,9%, valor predictivo positivo 63,4% y valor predictivo negativo 62,4% para detección de inicio de trabajo de parto a corto plazo, antes de las 37 semanas de gestación. 1

¹ Hirschmugl, B., Crozier, S., Matthews, N. et al. Relation of placental alkaline phosphatase expression in human term placenta with maternal and offspring fat mass. *Int J Obes* 42, 1202–1210 (2018). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41366-018-0136-8>

Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal del 01 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020 en el que se incluyeron a todas las pacientes embarazadas que se encontraban entre las 24 y 28 semanas de embarazo, a las cuales se les realizó medición sérica de fosfatasa alcalina.

Resultados: Se encontraron N=352 pacientes en este periodo gestacional a las cuales se les realizó medición sérica de fosfatasa alcalina como predictor de parto pretérmino. De ellas, el 6.25% (n=22 pacientes) cumplían algún criterio de exclusión (embarazo gemelar, placentación anormal, etc.), por lo que no se incluyeron durante el estudio; el resto de las pacientes, siendo N= 330, de las cuales n=99 (30%) presentaron parto pretérmino, n=38 (38.3%) de ellas presentó elevación de la fosfatasa alcalina de las 24-28 semanas de gestación en promedio, con un valor de fosfatasa alcalina promedio de 184.2 UI/L, con mayor elevación a las 28 semanas y resolución de embarazo sin especificar vía ni razón, a las 34 semanas en promedio, el 70% (n=231) restante tuvieron un embarazo que llegó a término, de las cuales el 12.1% (n=40) presentó elevación sérica de fosfatasa alcalina en el periodo gestacional ya mencionado, con valor promedio de 117 UI/L.

Conclusiones: La fosfatasa alcalina es un estudio sérico económico y de fácil acceso, este marcador sérico se eleva de manera fisiológica durante el embarazo, aunque se ha llegado a describir como predictor de parto pretérmino en algunos estudios, en este estudio, no se encontró una relación importante. Se necesitan, por lo tanto, más estudios para determinar si la búsqueda dirigida, es conveniente, considerando los resultados obtenidos, sin embargo con especificidad y VPN elevados, si funciona para descartar parto pretérmino a corto plazo en pacientes que no cursen con elevación importante del marcador sérico.

Palabras clave: fosfatasa alcalina, parto pretérmino, embarazo, segundo trimestre

2 Borg F, Gravino G, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. Prediction of preterm birth. *Minerva Ginecol* 2013;65(3):345-60.

Abstract

Background: Preterm delivery is defined as delivery before 37 weeks of gestation. It is a major problem for obstetrics and perinatology because of the complications associated with prematurity of the neonate. Early detection of preterm labor is difficult because the initial symptoms are few and when they increase labor is usually difficult to avoid. A rapid and accurate predictive marker could identify women with near or impending preterm labor.

At the serum level, alkaline phosphatase belongs to the group of orthophosphate hydrolases and is found mainly in plasma membranes. There are 4 isoenzymes in plasma: hepatic, bone, intestinal and placental. Placental alkaline phosphatase (PAF) is a membrane-bound glycoprotein in the villi of the syncytiotrophoblast. It is detectable in maternal serum in increasing values as gestational age advances, reaching its maximum concentrations at the end of pregnancy. Several studies have suggested the possible association between high FAP concentrations and preeclampsia, low birth weight and placental insufficiency. In second trimester pregnancies a cut-off value of 240 IU/L has a sensitivity 34.3%, specificity 93.9%, positive predictive value 63.4% and negative predictive value 62.4% for detection of early onset of labor, before 37 weeks of gestation.

Methodology: An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was conducted from January 01, 2019 to December 31, 2020 in which all pregnant patients between 24 and 28 weeks of pregnancy were included, who underwent serum alkaline phosphatase measurement.

Results: We found N=352 patients in this gestational period who underwent serum alkaline phosphatase measurement as a predictor of preterm delivery. Of these, 6.25% (n=22 patients) met some exclusion criteria (twin pregnancy, abnormal placentation, etc.), so they were not included during the study; the remaining N=330 patients, of whom n=99 (30%) presented preterm delivery, n=38 (38.3%) of them presented elevation of alkaline phosphatase at 24-28 weeks of gestation on average, with an average alkaline phosphatase value of 184. 2 IU/L, with higher elevation at 28 weeks and resolution of pregnancy without specifying route or reason, at 34 weeks on average, the remaining 70% (n=231) had a pregnancy that reached term, of which 12.1% (n=40) presented serum elevation of alkaline phosphatase in the gestational period already mentioned, with average value of 117 IU/L.

Conclusions: Alkaline phosphatase is an inexpensive and easily accessible serum test, this serum marker is physiologically elevated during pregnancy, although it has come to be described as a predictor of preterm delivery in some studies, in this study, no significant relationship was found. Further studies are therefore needed to determine whether a targeted search is advisable, considering the results obtained.

Key words: alkaline phosphatase, preterm delivery, pregnancy, second trimester.

Marco teórico

En México el artículo 4o., de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, establece los derechos humanos de toda persona a la salud y a decidir de manera libre, responsable e informada sobre el número y el espaciamiento de sus hijos. La Ley General de Salud en su artículo 3o., fracción IV, define la atención materno-infantil como materia de salubridad general, y el artículo 61, del mismo ordenamiento jurídico, reconoce su carácter prioritario mediante acciones específicas para la atención de la mujer durante su embarazo, parto y puerperio, así como de la persona recién nacida y etapas posteriores, vigilando su crecimiento y desarrollo. 3

La salud materno-infantil constituye un objetivo básico de los pueblos porque en ella descansa la reproducción biológica y social del ser humano; es condición esencial del bienestar de las familias, y constituye un elemento clave para reducir las desigualdades y la pobreza. La mayoría de los daños obstétricos y los riesgos para la salud de la madre y del niño pueden ser prevenidos, detectados y tratados con éxito, mediante la aplicación de procedimientos normados para la atención, entre los que destacan el uso del enfoque de riesgo y la realización de actividades eminentemente preventivas y la eliminación o racionalización de algunas prácticas que llevadas a cabo en forma rutinaria aumentan los riesgos. Dichas acciones tienden a favorecer el desarrollo normal de cada una de las etapas del proceso gestacional y prevenir la aparición de complicaciones, a mejorar la sobrevivencia materno-infantil y la calidad de vida y adicionalmente contribuyen a brindar una atención con mayor calidez.

De esta manera procedimientos frecuentemente usados han sido revalorados en vista de que no aportan beneficios y sí contribuyen a aumentar la morbilidad y mortalidad materno-infantil, por lo que su uso debe quedar limitado a ciertos casos muy seleccionados. En la medida que se cuente con tecnología de

mayor complejidad y por ende con el personal idóneo para su manejo e indicación precisa, este tipo de avances en la medicina deben ser utilizados.²

Las acciones de salud pueden ser reforzadas si la madre recibe la orientación adecuada sobre los cuidados prenatales y los signos de alarma que ameritan la atención médica urgente y se corresponsabiliza junto con su pareja (o familia), y con el médico en el cuidado de su propia salud.

El parto prematuro (PTB) es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal y representa una importante carga para el sistema sanitario mundial. En todo el mundo, la tasa de partos prematuros está aumentando y actualmente representa el 9,6% de todos los nacimientos. El tratamiento neonatal ha progresado mucho en los últimos años, lo que se ha traducido en una mejora sustancial de los resultados de los bebés prematuros, en particular de los nacidos en los márgenes de la viabilidad. En cambio, las intervenciones obstétricas y de salud pública destinadas a prevenir el parto prematuro han sido hasta ahora relativamente ineficaces.

En México, al igual que en otros países desarrollados, los bebés prematuros nacidos a edades gestacionales tardías (34-36 semanas) representan la mayor parte del aumento de las tasas de PTB. Aunque no consumen el mismo nivel de recursos que los partos prematuros, cada vez hay más pruebas de que estos niños tienen un riesgo de morbilidad considerablemente mayor que los nacidos a término. Las secuelas a corto y largo plazo del parto prematuro, que incluyen un aumento de los ingresos en cuidados intensivos neonatales y resultados adversos en el neurodesarrollo, contribuyen al creciente coste global del parto prematuro.

Desde hace tiempo se sabe que la PTB es un síndrome clínico complejo con múltiples etiologías y presentaciones. A pesar de ello, muchos estudios científicos siguen considerando el parto prematuro como un único punto final: el nacimiento

³ Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 3º y 4º.

antes de las 37 semanas de gestación, lo que dificulta la aplicación de muchos resultados. El hecho de no tener en cuenta la heterogeneidad del parto prematuro ha limitado nuestra comprensión de sus causas y puede haber contribuido a la ineficacia de las intervenciones para prevenirlo. 4

El parto prematuro se caracteriza tradicionalmente por tres fenotipos clínicos: el parto espontáneo con membranas intactas, la rotura prematura de membranas y el parto prematuro por complicaciones maternas o fetales sin parto espontáneo. Se han relacionado varios factores de riesgo con el parto prematuro en general, como el origen étnico, la desventaja social, la edad materna, la infertilidad, los partos múltiples, el parto prematuro anterior, el estrés, el tabaquismo materno y los factores genéticos. En el contexto de las crecientes tasas de PTB, es oportuno identificar algún tamizaje que nos pudiera alertar acerca de un parto prematuro a corto plazo y así poder iniciar medidas tanto maternas como fetales en beneficio del binomio. 5

En la actualidad se están tratando de desarrollar nuevos métodos para la monitorización bioquímica para el riesgo de parto pretérmino. La fosfatasa alcalina pertenece al grupo de ortofosfatos hidrolasas y se encuentran principalmente en las membranas plasmáticas como proteínas localizadas en el lado externo de la membrana o como un componente del complejo con proteínas y fosfolípidos de la membrana. Existen 4 genes que codifican la fosfatasa alcalina, cuya expresión corresponde a la presencia de 4 isoenzimas en el plasma: hepática, ósea, intestinal y placentaria. La fosfatasa alcalina placentaria (FAP) es una glucoproteína unida³ a la membrana sintetizada en las vellosidades del sincitiotrofoblasto. Es detectable en el suero materno en valores crecientes mientras avanza la edad gestacional, alcanzando sus concentraciones máximas al término del embarazo. Aunque las funciones fisiológicas precisas de la enzima no son bien conocidas, parece jugar un papel importante en el transporte y metabolismo placentario. El interés de un posible uso de la FAP en suero como indicador de la función placentaria y del bienestar fetal data de la década de 1960, cuando se desarrolló un método para el aislamiento y la

⁴ Prevención, diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017

cuantificación de la fracción estable en sangre materna. Varios estudios han sugerido la posible asociación entre concentraciones elevadas de FAP y preeclampsia, bajo peso al nacer e insuficiencia placentaria.

La fosfatasa alcalina placentaria es una glicoproteína unida a la membrana, sintetizada en las microvellosidades del sincitiotrofoblasto. Es detectable en el suero materno en concentraciones crecientes a medida que avanza la edad gestacional, alcanzando niveles máximos a término.

Aunque las funciones fisiológicas de la enzima no se conocen bien, parece desempeñar un papel importante en el transporte y el metabolismo de la placenta.

Factores de riesgo para parto pretérmino

Los factores de riesgo del parto prematuro espontáneo (PPE) se originan en los factores maternos, en los antecedentes de embarazos previos y en los riesgos de la gestación actual.

Existen muchos factores maternos que influyen en el PP. Estos pueden ser médicos o dentales, como infección o enfermedad; conductuales, relacionados con la demografía o el estrés materno, o asociados a la genética y la anatomía, como anomalías de las vías genitourinarias. 5

Patogénesis

Los partos a término y pretérmino comparten características anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que se consideran parte de la vía común del trabajo de parto. Esta consta de: 1) cambios del cuello uterino (reblandecimiento y maduración); 2) activación de las membranas/decidual, y 3) aumento de la contractilidad uterina. Sin embargo, aunque el parto espontáneo a término deriva de la activación fisiológica de esta vía común del trabajo de parto, el prematuro es consecuencia de una activación patológica de la misma. La lesión responsable de

la activación puede llevar a un reclutamiento asincrónico de cada fase. La asincronía se reconoce clínicamente como: 1) insuficiencia cervicouterina cuando el proceso afecta predominantemente al cuello uterino; 2) contracciones uterinas prematuras cuando afecta al miometrio, o 3) rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP) si la lesión actúa sobre las membranas cori amnióticas. La activación sincrónica en la gestación pretérmino se etiquetaría como trabajo de parto prematuro con membranas intactas. Ya sea a término o antes de término, el trabajo de parto culmina en una vía constituida por cambios cervicouterinos, contracciones uterinas persistentes, y activación de la decidua y las membranas. La diferencia fundamental es que el trabajo de parto a término es una activación fisiológica normal de la vía común, mientras que el prematuro es resultado, totalmente o en parte, de procesos patológicos que activan uno o más componentes de la vía común.⁶

Aunque el trabajo de parto tiene una duración corta, es un proceso más prolongado que abarca una fase preparatoria de los tejidos clave implicados en la vía común. Por tanto, los cambios cervicouterinos tienen lugar durante semanas, la contractilidad miometrial se incrementa antes del inicio del trabajo de parto, y la aparición de fibronectina fetal (fFN) en el moco cervicovaginal puede considerarse un reflejo de la degradación de la matriz extracelular (MEC), lo que indica activación de la decidua y las membranas.

La señal de madurez fetal para el parto se origina en el hipotálamo del feto y da lugar a un aumento de secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez estimula la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) hipofisaria, y de cortisol por las suprarrenales del feto, conduciendo finalmente a la activación de la vía común del trabajo de parto. El feto puede contribuir al inicio del trabajo de parto prematuro en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria fetal.⁶

El PP espontáneo se puede entender mejor como un síndrome en el cual aparecen manifestaciones clínicas de trabajo de parto prematuro, rotura prematura de membranas, y borramiento y dilatación cervicouterinos prematuros sin trabajo de

parto, como consecuencia de múltiples etiologías que pueden ocurrir solas o en combinación. Algunos partos prematuros se inician de forma aguda –por ejemplo, con el desprendimiento prematuro de placenta postraumático–, pero la mayoría de ellos tienen una evolución subaguda más indolente durante varias semanas. Es útil recordar que el proceso normal del parto evoluciona durante varias semanas antes de que se inicie el trabajo de parto clínicamente evidente. Por tanto, los estímulos patológicos del parto pueden actuar sincrónicamente con la preparación fisiológica normal para el trabajo de parto, especialmente después de la semana 32 de gestación. Antes de las semanas 30-32, un mayor porcentaje de los casos de trabajo de parto prematuro se deben a un estímulo patológico. 6

Diagnóstico de parto pretérmino

El reconocimiento clínico del trabajo de parto pretérmino requiere atención a las características bioquímicas, así como también biofísicas, del inicio del trabajo de parto. Es infrecuente que la contractilidad uterina patológica aparezca aislada; la maduración cervicouterina y la activación de la membrana decidual casi siempre están también en progreso, más a menudo antes de que las contracciones uterinas sean clínicamente evidentes. Por ello, debe considerarse trabajo de parto prematuro siempre que una mujer embarazada refiera síntomas abdominales o pélvicos recidivantes que persistan durante varias horas en la segunda mitad del embarazo. Los síntomas de parto prematuro, como presión pélvica, aumento de flujo vaginal, dolor de espalda y calambres de tipo menstrual, aparecen frecuentemente en el embarazo normal y hacen pensar en un parto pretérmino más por su persistencia que por su intensidad. 7 las contracciones pueden ser dolorosas o indoloras, dependiendo de la resistencia que ofrezca el cuello uterino. Las contracciones contra un cuello cerrado, no borrado, probablemente sean dolorosas,

pero la persistencia de presión o tensión recidivante puede ser el único síntoma cuando el borramiento precede al inicio de las contracciones.⁴

Durante décadas, el diagnóstico clínico del parto prematuro se ha basado en la presencia de contracciones uterinas dolorosas y regulares acompañadas de dilatación y/o borramiento cervicouterino. Estos criterios suponen una delimitación marcada entre el parto prematuro y el trabajo de parto prematuro, que se entiende cada vez más como más gradual de lo que se pensaba anteriormente. Si se consideran criterios de detección sistemática para el resultado «parto prematuro», los signos y síntomas clínicos muestran poca sensibilidad y especificidad. La identificación de las mujeres con contracciones pretérmino que realmente tienen un parto prematuro es un proceso poco exacto. De modo similar, la identificación de las mujeres que tienen un riesgo aumentado no solo del PP, sino del PP inminente, sigue siendo imprecisa.⁸

La incapacidad para distinguir con exactitud las mujeres con un episodio de trabajo de parto prematuro que tendrán parto pretérmino de las que darán a luz a término ha dificultado grandemente la valoración de las intervenciones terapéuticas, porque hasta el 50% de las pacientes no tratadas realmente no tienen parto prematuro. Los criterios óptimos para el inicio del tratamiento son poco claros. Una frecuencia de las contracciones de seis o más por hora, una dilatación cervicouterina de 3 cm, un borramiento del 80%, la rotura de membranas y la hemorragia son síntomas de trabajo de parto pretérmino más a menudo asociados con parto prematuro. La dificultad en el diagnóstico preciso es consecuencia de la elevada prevalencia de los síntomas y signos del trabajo de parto prematuro en el embarazo normal, su inicio gradual comentado anteriormente, y la imprecisión de la exploración digital del cuello uterino más allá de 3 cm de dilatación y el 80% de

⁷ Henderson, J. J., McWilliam, O. A., Newnham, J. P., & Pennell, C. E. (2011). Preterm birth aetiology 2004–2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(6), 642–647. doi:10.3109/14767058.2011.597899

borramiento. La⁵ práctica de iniciar los fármacos toco líticos según la frecuencia de las contracciones sin criterios diagnósticos adicionales da lugar al tratamiento innecesario de mujeres que no tienen un mayor riesgo de PPE inminente.

Pruebas diagnósticas para el trabajo de parto prematuro

Las mujeres sintomáticas con dilatación cervicouterina menor de 2 cm y con un borramiento menor del 80% suponen un reto diagnóstico. En estas pacientes se puede mejorar la precisión diagnóstica explorando otras características del parto, como la maduración cervical; la medida de la LC con ecografía transvaginal, y la activación decidual, que puede valorarse mediante un análisis de la fFN en el líquido cervicovaginal. Ambas pruebas ayudan al diagnóstico principalmente mediante la reducción de los resultados falsos positivos. La ecografía abdominal (EA) reproduce mal las medidas cervicouterinas y no debe utilizarse clínicamente sin confirmación mediante una ecografía transvaginal (ETV). Si la exploración se realiza adecuadamente, una LC de 30 mm o más mediante ecografía vaginal indica que el trabajo de parto prematuro es improbable en mujeres sintomáticas. 8

Rol de la fosfatasa alcalina en la predicción de parto pretérmino

Las concentraciones de FAP se incrementan normalmente en el embarazo, probablemente debido al aumento de la producción por la placenta, y es liberada a la circulación materna. Se ha demostrado que la placenta durante el embarazo produce que los valores de referencia de la fosfatasa alcalina aumenten de 24 a 150 UI/L. Por lo que se ha propuesto realizar investigaciones sobre la efectividad de la determinación de valores de la FAP en la monitorización de la insuficiencia

5 Karl S, Li Wai Suen CS, Unger HW, Ome-Kaius M, Mola G, White L et al. Preterm or not - an evaluation of estimates of gestational age in a cohort of women from rural papua new Guinea. PLoS One 2015;10(5): e0124286.

6 Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 2000;183(3):738-45.

placentaria. Goldenberg et al. en un estudio multicéntrico de 3.000 mujeres con el objetivo de determinar la eficacia de marcadores bioquímicos de parto pretérmino antes de las 32 semanas, comprobó que la fosfatasa alcalina y la alfa-feto proteína estaban entre los más efectivos, aunque no pudieron demostrar correlación significativa con el parto pretérmino cuando la determinación se realizaba a las 19 semanas. Sin embargo, de las 24-28 semanas, las concentraciones elevadas se asociaron con un incremento de 3 veces en el riesgo de parto pretérmino. Las concentraciones de FAP han demostrado ser útiles en otras patologías obstétricas. La necrosis, rotura u otras lesiones de las vellosidades coriónicas secundarias a infartos placentarios puede aumentar los valores de FAP que es liberada a la circulación materna, en una forma similar en la cual las enzimas celulares son normalmente liberadas del tejido muscular isquémico o necrótico. El aumento de las concentraciones observado en las pacientes con parto pretérmino puede ser indicativo de rotura generalizada de la integridad de las membranas fetales. El hecho de que las concentraciones de FAP estén elevadas en las mujeres con parto pretérmino podría indicar un posible proceso patogénico común subyacente involucrado en estas asociaciones.

Justificación

- El parto pretérmino contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad neonatal, manifestada sobre todo por secuelas neurológicas que repercuten en la vida futura del neonato, de la madre, de las familias y de la sociedad. Los gastos que se requieren en forma global para atender las consecuencias del parto pretérmino son de gran trascendencia tanto para las familias, la sociedad, las instituciones y los gobiernos. Es imperante conocer los factores de riesgo y métodos diagnósticos actuales, que permitan identificar de manera oportuna a las pacientes con riesgo de parto pretérmino en nuestra población derechohabiente, para disminuir el riesgo de morbilidad fetal.

- La fosfatasa alcalina es un estudio sérico el cual se realiza a todas las pacientes desde la primera consulta prenatal hasta la resolución de embarazo ya que forma parte de los paraclínicos prenatales de control por ser barato y de fácil acceso

Pregunta de investigación

¿La medición de la Fosfatasa Alcalina sérica en embarazadas de segundo trimestre puede predecir parto pretérmino?

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la sensibilidad y la especificidad de los valores séricos de fosfatasa alcalina en la predicción de parto pretérmino

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Solicitar valores séricos de fosfatasa alcalina en segundo trimestre en todas las pacientes gestantes
- Determinar si existen diferencias entre los valores de fosfatasa alcalina de las pacientes que tuvieron parto pretérmino vs las que no tuvieron
- Realizar análisis estadístico de sensibilidad y especificidad obtenido en los valores de fosfatasa alcalina
- Identificar los valores de fosfatasa alcalina sérica mayores de 200 UI/L que nos predicen un parto pretérmino
- Determinar la relación entre la clínica de parto pretérmino y los niveles bioquímicos de fosfatasa alcalina

Variables

Tabla 1.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Parto pretérmino	Parto antes de las 37 semanas de gestación	Segundo trimestre de embarazo	Antes de las 37 Semanas de gestación	Cuantitativa discreta
Fosfatasa alcalina	Glicoproteína unida a la membrana en las vellosidades del sincitiotrofoblasto	La misma	Si No	Cualitativa binaria

Universo

Pacientes femeninas con embarazo de 24-28 semanas de gestación que acudieron a citas de control prenatal del 01 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020 y presentaron parto pretérmino antes de las 37 semanas de gestación

Tiempo y espacio

01 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020 en Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con embarazo de segundo trimestre que acudieron a seguimiento de control prenatal durante los años 2019 - 2020
- Embarazo único
- Sin alteraciones en la placentación
- Pacientes con edad gestacional corroborada ya sea por ultrasonido o fecha de última menstruación antes de las 28 semanas de gestación
- Aceptación de realización del estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Placentación anormal
- Enfermedad hepática o renal
- Restricción de crecimiento intrauterino
- Antecedente de cáncer de mama o hepático
- Embarazo gemelar
- Embarazo a término
- Paciente no acepte participar

Tamaño de la muestra

A conveniencia, se recabaron N=352 pacientes durante el periodo comprendido entre enero 2019 y diciembre 2020; de las cuales se les realizó medición de fosfatasa alcalina sérica al 100%, n=22 de ellas cumplían algún criterio de exclusión por lo que no se integraron al reporte de resultados, quedando así una muestra de N=330 pacientes.

Tipo de estudio

- Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal

Metodología de medición

Tabla de contingencia 2*2 para cálculo de sensibilidad y especificidad, así como valor predictivo positivo y negativo.

Diseño de análisis estadístico

La información fue recabada del expediente clínico electrónico, para formar una base de datos en Microsoft Excel, fue codificada y posteriormente se utilizaron herramientas del programa para presentar los datos en tablas y gráficas.

Estadística descriptiva

Para el análisis se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, expresadas en porcentajes, medias, medianas y desviaciones estándar.

Estadística inferencial

Se utilizó muestreo aleatorio simple y prueba de Chi cuadrada para conocer la relación entre variables.

Consideraciones éticas

Código de Nuremberg

Código internacional de ética para la investigación en seres humanos. De esta forma se inicia formalmente la ética de la investigación en seres humanos, orientada en impedir toda repetición, por parte de los médicos y los investigadores en general, de violaciones a los derechos y bienestar de las personas.

El sujeto de experimentación debe dar su consentimiento voluntario y conserva su libertad y poder de autoconservación permanentemente.

El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.

El investigador debe ser calificado para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

Declaración de Helsinki

Promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la consciencia del médico han de subordinarse al cumplir de ese deber.

El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación, acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico y terapéutico.

Cuando la investigación médica, se combina con la atención, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

Los posibles, beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo, deben ser evaluados mediante su comparación, con los mejores métodos, diagnósticos y terapéuticos.

Medidas de seguridad para los sujetos en estudio

- Consentimiento informado
- Principios básicos de la bioética
- Código de Nuremberg
- Declaración de Helsinki

Aspectos logísticos

Etapas del estudio

Se obtuvo la aprobación del comité de investigación y bioética de la institución, posteriormente se procedió a la búsqueda de las pacientes quienes cumplieran con los criterios de inclusión y a quienes se les había realizado medición de fosfatasa alcalina sérica en el segundo trimestre de embarazo, mediante sus fichas en el sistema SSS-SIAH de Pemex.

Recursos

- Recursos humanos: personal médico
- Recursos materiales: Computadora con conexión a internet y acceso al expediente electrónico.

Financiamiento

- Interno

Métodos estadísticos y análisis de resultados

Durante el período de tiempo que corresponde al estudio, se evaluaron un total de N=352 mujeres, de las cuales N=330 cumplieron con los criterios de inclusión y n=22 con algún criterio de exclusión, por lo que el 94% de las pacientes fueron incluidas en el estudio.

- Para el análisis se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, expresadas en porcentajes, medias, medianas y desviaciones estándar, así como uso de Chi cuadrada para encontrar la relación entre variables.
- Se realizó una tabla de contingencia 2*2 para establecer y dividir a las pacientes, la cual quedó de la siguiente manera en la tabla 2.

Tabla 2.

	Parto pretérmino (n)	Término (n)	Total (N)
FAP alta (n)	38	40	78
FAP normal (n)	61	191	252
Total (N)	99	231	330

Al estudiar los valores séricos de fosfatasa alcalina de las pacientes entre las 24-28 semanas de gestación que presentaron parto pretérmino y elevación sérica de fosfatasa alcalina (n=38), se pudo observar que el promedio fue de 184.2 UI/L, con un mínimo de 100 UI/L y un máximo de 300 UI/L. Tal como se muestra en la Tabla número 3.

Tabla 3.

Valores de fosfatasa alcalina sérica de las 24 – 28 sdg

<i>Media</i>	184.2
<i>Mediana</i>	149
<i>Moda</i>	126
<i>Desviación estándar</i>	123
<i>Mínimo</i>	100
<i>Máximo</i>	300
<i>Casos</i>	n=38

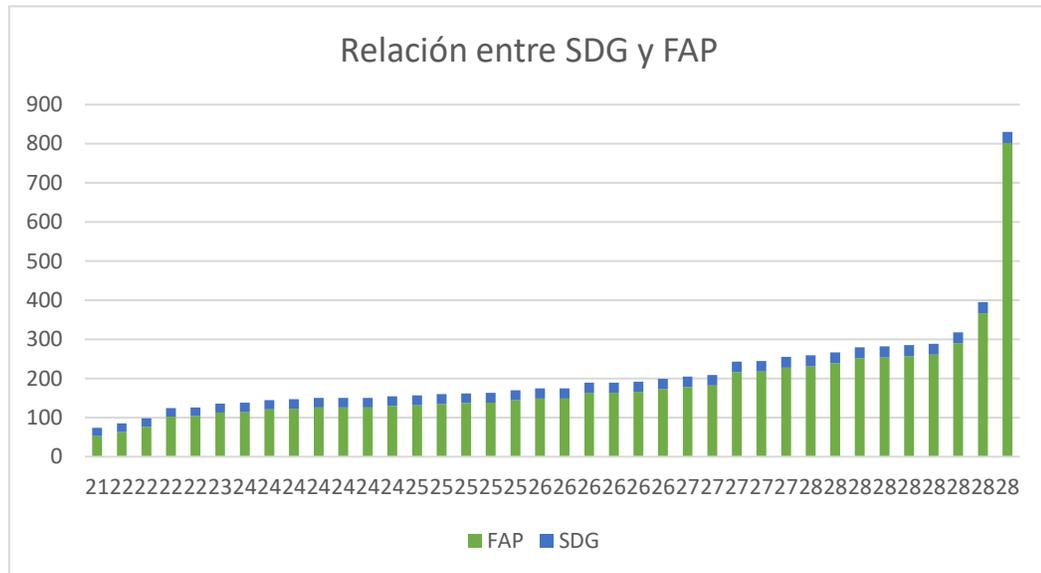
En la edad gestacional de resolución, sin precisar vía ni motivo, el promedio fue de 34 semanas, mínimo 25.5 semanas y máximo 36.6, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4.

Edad gestacional de resolución de embarazo con FAP elevada	
Media	34.0
Mediana	34.1
Moda	34
Desviación estándar	2.12
Mínimo	25.5
Máximo	36.6
Casos	n=38

En la gráfica 1, se puede observar la edad gestacional a la que presentaron las mayores cifras de elevación de FAP, la cual fue a las 28 semanas, con un promedio de 25.4 semanas.

Gráfica 1.



n=61 pacientes presentaron parto pretérmino sin elevación de fosfatasa alcalina sérica; de éstas, el promedio de valores fue de 98.5 UI/L, con un mínimo de 43 UI/L y un máximo de 184 UI/L. Véase tabla 5

Tabla 5.

PP sin elevación de FAP	
Media	95.5
Mediana	98.5
Moda	100
Desviación estándar	29.4
Mínimo	43
Máximo	168

Casos

n=61

Se valoró la edad gestacional de resolución de este grupo de pacientes obteniendo que el promedio fue de 34 semanas, mínimo 23.2 semanas, máximo 36.6 semanas, como se ve en la tabla 6.

Tabla 6.

Sdg de resolución con FAP normal	
Media	34
Mediana	34
Moda	33.3
Desviación estándar	2.72
Mínimo	23.2
Máximo	36.6
Casos	n=61

Se encontraron n=40 pacientes que presentaron embarazo a término y elevación sérica de fosfatasa alcalina de las 24 a las 28 semanas; el promedio de elevación fue de 117 UI/L, con un mínimo de 43 UI/L y un máximo de 302 UI/L. Véase tabla 7.

Tabla 7.

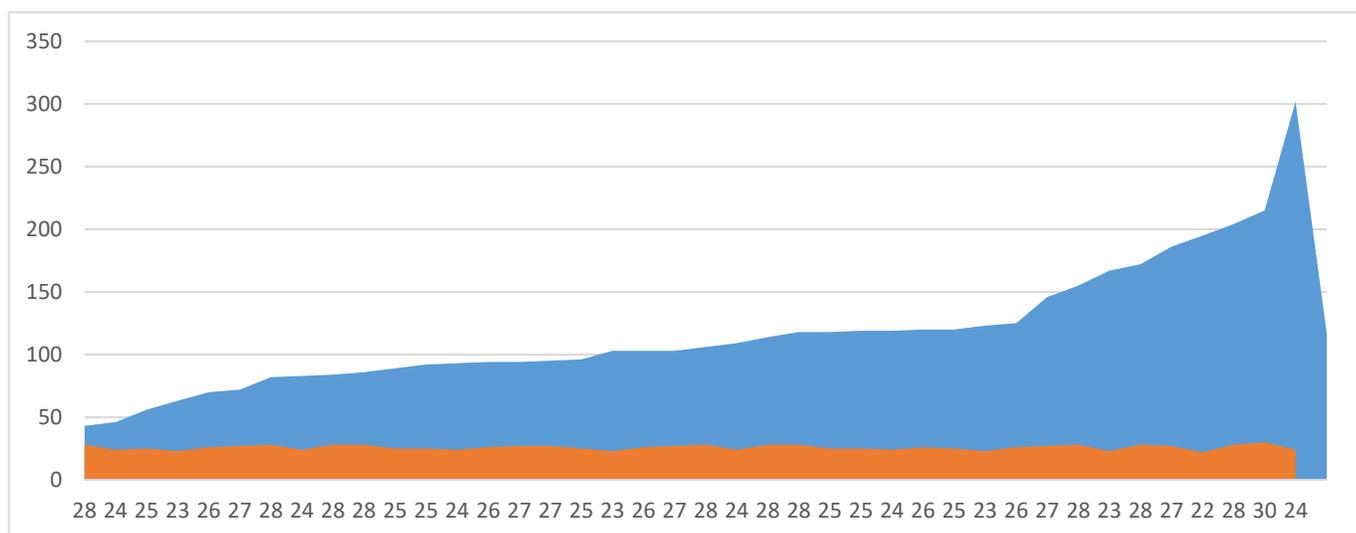
Embarazo a término y Fosfatasa alcalina sérica elevada	
Media	117
Mediana	104.5
Moda	103
Desviación estándar	50.8
Mínimo	43
Máximo	302

Casos

n=40

De estas pacientes con embarazo a término, que presentaron durante su tamizaje elevación de fosfatasa alcalina, fue principalmente a las 24 semanas cuando se elevó mayormente como se visualiza en la gráfica 2.

Gráfica 2.



La edad gestacional de resolución en promedio fue de 39.2 semanas, con un mínimo de 37.1 y máximo de 41 semanas como se visualiza en la tabla 8.

Tabla 8.

Embarazo a término con FAP elevada	
Media	39.2
Mediana	38.6
Moda	38.3
Desviación estándar	0.92
Mínimo	37.1
Máximo	41

Casos	n=40
-------	------

n=191 pacientes no presentaron modificaciones importantes en la FAP y lograron un embarazo a término, con un promedio de 108.7 UI/L, mínimo de 36 UI/L, máximo de 403 UI/L, como se ve en la tabla 9.

Tabla 9.

Embarazo a término sin elevación de FAP

<i>Media</i>	108.7
<i>Mediana</i>	102
<i>Moda</i>	94
<i>Desviación estándar</i>	45.3
<i>Mínimo</i>	36
<i>Máximo</i>	403
<i>Casos</i>	n=191

De este grupo de pacientes, el promedio de edad gestacional para resolución fue de 38.6 semanas, con un mínimo de 37 semanas y máximo de 41.1 semanas, como se ve en la tabla 10.

Tabla 10.

Embarazo a término con FAP normal	
Media	38.6
Mediana	38.5
Moda	39.1
Desviación estándar	1.32

Mínimo	37
Máximo	41.1
Casos	n=191

Para poder identificar la relación entre variables se realizó una tabla de contingencia 2*2 y cálculo de Chi cuadrada

Promedio de FAP

	Parto pretérmino	Término	# Pacientes (N)	S 38.4%
FAP alta	184.2	117	78	E 82.7%
FAP normal	95.5	108.7	252	VPP 48.7%
# Pacientes (N)	99	231	330	VPN 75.2%

H1: La fosfatasa alcalina sérica funciona como predictor de parto pretérmino en pacientes con embarazo de segundo trimestre

H0: La fosfatasa alcalina sérica no funciona como predictor de parto pretérmino en pacientes con embarazo de segundo trimestre

Utilizando una hipótesis estadística no direccional, con un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$.

Se ingresan los datos a software computacional la cual nos arroja un resultado de **Chi cuadrada de 1, con un valor de $p = 0.001$** ; estableciendo que

- ✚ Si Chi cuadrado es > 2.71 podemos rechazar la hipótesis nula con un nivel de significación del 90% ($p < 0.1$)

- ✚ Si Chi cuadrado es > 3.84 podemos rechazar la hipótesis nula con un nivel de significación del 95% ($p < 0.05$)
- ✚ Si Chi cuadrado es > 6.63 podemos rechazar la hipótesis nula con un nivel de significación del 99% ($p < 0.01$)

Resultados

El presente estudio, tiene la finalidad de describir la relación entre parto pretérmino y elevación de fosfatasa alcalina sérica a las 24-28 semanas de gestación como predictor del mismo. Con los resultados obtenidos nos damos cuenta de que no existe tal relación y por lo tanto no puede ser utilizado como predictor de parto pretérmino.

Cabe tener en cuenta algunas consideraciones observadas en esta revisión:

De las $N=330$ pacientes incluidas en el estudio, las pacientes que presentaron parto pretérmino y elevación sérica, fueron en total, $n=38$ (11.5%). Abarcando valores desde 100 UI/L hasta 300 UI/L, con mayor elevación a las 28 semanas de gestación y resolución del embarazo sin especificar vía ni razón, en promedio a las 34 semanas de gestación.

El resto de las pacientes con parto pretérmino ($n=61$), que comprende el 18.4% de las pacientes totales, no presentaron aumento significativo de fosfatasa alcalina, con una resolución de embarazo sin especificar vía ni razón de esta, en promedio de 34 semanas de gestación.

Pacientes con embarazo a término ($n=231$) que comprenden un 70% de la población total, presentaron elevación de fosfatasa alcalina en un 12.1% ($n=40$), con un promedio de elevación de 117 UI/L, a las 24 semanas de gestación y resolución del mismo sin especificar vía ni razón, alrededor de las 39.2 semanas de gestación; el resto de esta población que comprende $n=191$ pacientes (57.8%) de la población total, presentó embarazo a término sin elevación de fosfatasa alcalina, con un promedio de 108.7 UI/L, con resolución alrededor de las 38.6 semanas de gestación.

Al realizar los cálculos estadísticos, nos arroja un valor de chi cuadrada de 1, por lo que se concluye que los resultados reportados no son estadísticamente significativos y se acepta la hipótesis nula ya establecida la cual refiere que la fosfatasa alcalina sérica no funciona como predictor de parto pretérmino en pacientes con embarazo de segundo trimestre.

La sensibilidad de la fosfatasa alcalina sérica como predictor de parto pretérmino fue de 38.4%, especificidad de 82.7%, VPP 48.7% y VPN 75.2%, esto indica la necesidad de utilizar o buscar otros marcadores más sensibles para poder establecer el diagnóstico de forma más precisa, sin embargo, al ser muy específico y contar con un valor predictivo negativo alto, funciona como predictor de pacientes que al contar con un valor de fosfatasa alcalina sérica menor de 160 UI/L durante las 24-28 semanas de gestación, no presentarán parto pretérmino a corto plazo y no requerirán mayor estudio.

Discusión

Al hablar de parto pretérmino nos damos cuenta que existe en la bibliografía abundante información por diversas etiologías causantes del mismo, entre las más comunes se encuentran las infecciones maternas urinarias, cervicovaginales y dentales, las cuales se ha comprobado inducen actividad uterina en embarazos pretérmino, en este estudio realizado durante 2019-2020 se valoró la fosfatasa alcalina sérica que se encuentra de manera fisiológica en el embarazo y la placenta, esta última al sufrir isquemia provocada por actividad uterina a edades gestacionales tempranas, provoca elevación sérica del marcador. Los resultados obtenidos descartan su uso como predictor, estos resultados probablemente hayan sido secundarios al intervalo de edad gestacional corto, ya que solo se incluyeron muestras tomadas de las 24-28 semanas de gestación y en el resto de la bibliografía revisada abarcan edades más tempranas, igualmente el tamaño de la muestra fue pequeño en este caso probablemente secundario a contingencia mundial sanitaria en 2020, lo que provocaba espaciamiento entre consultas y falta de apego a control prenatal por parte de las pacientes, sin embargo basados en los resultados

obtenidos, coincide con la bibliografía mundial disponible, la cual reportan este marcador sérico como funcional para descartar parto pretérmino a corto plazo al encontrarse menor de 160UI/L.

Conclusiones

Se necesitan mayores estudios e intervalo de tiempo para establecer la relación parto pretérmino – aumento sérico de fosfatasa alcalina para poder realizar medidas de prevención tempranas; sin embargo, se puede concluir que la no elevación del marcador nos descarta parto pretérmino a corto plazo y no es necesario realizar mayor vigilancia o estudios invasivos a las pacientes con embarazo de segundo trimestre.

Bibliografía

1. Hirschmugl, B., Crozier, S., Matthews, N. et al. Relation of placental alkaline phosphatase expression in human term placenta with maternal and offspring fat mass. *Int J Obes* 42, 1202–1210 (2018). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41366-018-0136-8>
2. Borg F, Gravino G, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. Prediction of preterm birth. *Minerva Ginecol* 2013;65(3):345-60.
3. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 3º y 4º.
4. Prevención, diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017
5. Jansen PW, Tiemeier H, Verhulst FC, Burdorf A, Jaddoe VW, Hofman A et al. Employment status and the risk of pregnancy complications: the Generation R Study. *Occup Environ Med* 2010;67(6):387-94.
6. Bashiri A, Katz O, Maor E, Sheiner E, Pack I, Mazor M. Positive placental staining for alkaline phosphatase corresponding with extreme elevation of serum alkaline phosphatase during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(3):211-4.

7. Karl S, Li Wai Suen CS, Unger HW, Ome-Kaius M, Mola G, White L et al. Preterm or not - an evaluation of estimates of gestational age in a cohort of women from rural papua new Guinea. PLoS One 2015;10(5): e0124286.
8. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 2000;183(3):738-45.
9. Foster C, Shennan AH. Fetal fibronectin as a biomarker of preterm labor: a review of the literature and advances in its clinical use. Biomark Med 2014;8(4):471-84
10. Zachary Stanley, Katherine Vignes, Miriam Marcum. (2020). Extreme elevations of alkaline phosphatase in pregnancy: A case report. 14.04.20, de ELSEVIER Sitio web: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.crwh.2020.e00214>
11. S. Bouvier, Vatin L. Bellazi, X. Montagutelli P., Laissue A. Ziyat C, (2013). P-006 Polymorphisms of placental alkaline phosphatase gene are associated with recurrent pregnancy loss. 14.04.20, de ELSEVIER Sitio web: [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0049-3848\(13\)70052-5](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0049-3848(13)70052-5)
12. Henderson, J. J., McWilliam, O. A., Newnham, J. P., & Pennell, C. E. (2011). Preterm birth aetiology 2004–2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 25(6), 642–647. doi:10.3109/14767058.2011.597899