

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ALFA FETO PROTEINA EN SUERO MATERNO COMO
PRUEBA PRONOSTICA DE EFECTOS ADVERSOS
DEL EMBARAZO EN POBLACION MEXICANA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN:
MEDICINA MATERNO FETAL
P R E S E N T A :
DRA. GABRIELA GUZMAN CARTAS

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ricardo García Cavazos".

ASESOR: DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENETICA PERINATAL

PROFESOR TITULAR: DRA. TERESITA LEIS MARQUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL.



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004



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.

PARA CRUZ Y FERNANDO, MIS PADRES.

SI LOS RIESGOS DEL MAR CONSIDERARA...

**SI LOS RIESGOS DEL MAR CONSIDERARA,
NINGUNO SE EMBARCARA; SI ANTES VIERA
BIEN SU PELIGRO, NADIE SE ATREVIERA
NI AL BRAVO TORO OSADO PROVOCARA.**

**SI DEL FOGOSO BRUTO PONDERARA
LA FURIA DESBOCADA EN LA CARRERA
EL JINETE PRUDENTE, NUNCA HUBIERA
QUIEN CON DISCRETA MANO LO ENFRENARA.**

**PERO SI HUBIERA ALGUNO TAN OSADO QUE,
NO OBSTANTE EL PELIGRO AL MISMO APOLO
QUISIESE GOBERNAR CON ATREVIDA
MANO EL RAPIDO CARRO EN LUZ BAÑADO,
TODO LO HICIERA, Y NO TOMARA SOLO
ESTADO QUE HA DE SER TODA LA VIDA.**

SOR JUANA INES DE LA CRUZ

INDICE

INTRODUCCION	4
OBJETIVOS	10
CRITERIOS DE INCLUSION	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	13
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	14
RESULTADOS	17
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	24
ANEXO I	25
GRAFICAS	26
BIBLIOGRAFIA	38

INTRODUCCION:

LOS AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL, SE HAN ORIENTADO A LA DETECCIÓN TEMPRANA DE ALTERACIONES FETALES Y COMPLICACIONES DE LA MADRE QUE PONGAN EN PELIGRO EL EMBARAZO, TRATANDO DE QUE LA INFORMACIÓN OBTENIDA NO IMPLIQUE RIESGO PARA EL BINOMIO MATERNO FETAL.

DENTRO DE ESTAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS, TENEMOS EL TAMIZ BIOQUÍMICO EN SUERO MATERNO QUE SE REALIZA DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. UTILIZA MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA DETECTAR RIESGO DE SÍNDROME DE DOWN, EDWARDS Y DEFECTOS DE TUBO NEURAL ABIERTO, PRINCIPALMENTE YA QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL ESTA INCREMENTÁNDOSE LA INCIDENCIA, LO QUE PERMITE LLEVAR A CABO ESTUDIOS DE TAMIZAJE. LOS MARCADORES UTILIZADOS: ALFA FETO PROTEÍNA, ESTRÍOL LIBRE (NO CONJUGADO) Y HORMONA GONADOTROFINA CORIÓNICA TOTAL, Y UN ALGORITMO DE RIESGO DE MULTIVARIABLES COMBINADAS CON LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE DICHS MARCADORES, PUEDEN DETECTAR HASTA EN UN 70 % DE SÍNDROME DE DOWN Y UN 60 % DE TRISOMÍA 18, CON 4-5 % DE FALSOS POSITIVOS, Y DEFECTOS DE TUBO NEURAL ABIERTO EN MÁS DEL 80%. (1)

LA DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE ESTOS MARCADORES SE REALIZA POR RADIOINMUNOENSAYO EN SUERO DE SANGRE MATERNA. LA ESTIMACIÓN DE ESTE RIESGO SE ESTIMA EN UNIDADES LLAMADOS MÚLTIPLOS DE LA MEDIANA (MOM), LO CUAL ES ESTIMADO MEDIANTE LA SIGUIENTE FÓRMULA: (2)

$$\text{MOM} = \frac{\text{AFP (UNIDADES DE MASA)} \times \text{VOL.}}{\text{MEDIANA (TIPO. SEMANA)} \times \text{RAZA} \times \text{DMID}}$$

RESPECTO A LA ALFA-FETOPROTEÍNA (AFP), ES DESCUBIERTA EN 1952 POR BERGSTRAND Y CZAR (3), LOS CUALES ENCONTRARON UNA BANDA

EXTRA ENTRE LA ALBÚMINA EN LA POSICIÓN ALFA 1, CUANDO REALIZABAN ESTUDIO DE ELECTROFORESIS AL PLASMA FETAL. ES UNA GLICOPROTEINA, CON UN PESO MOLECULAR DE 67,000 A 70,000 DALTONS Y ES SINTETIZADA POR EL SACO VITELINO Y EL HÍGADO FETAL, CON UNA VIDA MEDIA DE 24 HORAS (4).

LA FUNCIÓN DE LA AFP NO SE CONOCE, TIENE UNA ESTRUCTURA SIMILAR A LA ALBÚMINA Y SU PRESENCIA TEMPORAL EN LA CIRCULACIÓN FETAL SUGIERE QUE ES UNA EXPERTO EN TRANSPORTE DE ESTRÓGENOS Y BILIRRUBINA.

LA AFP FUE UTILIZADO COMO UN MARCADOR DEL DESARROLLO Y ESTADO FETAL DESDE 1972 POR BROCK Y SUTCLIFF, LOS CUALES ENCONTRARON QUE ESTA SUBSTANCIA SE ENCUENTRA EN CONCENTRACIONES ELEVADAS EN LÍQUIDO AMNIÓTICO EN FETOS CON ANENCEFALIA Y ESPINA BÍFIDA. (5)

LA CONCENTRACIÓN DE AFP EN PLASMA FETAL ALCANZA UN MÁXIMO APROXIMADAMENTE A LA SEMANA 12 DE GESTACIÓN CON UN NIVEL DE 2-3 G/L (O MG/ML), Y VAN DISMINUYENDO PROGRESIVAMENTE HASTA 10 MG./ML EN EL PARTO. EN EL LÍQUIDO AMNIÓTICO LOS NIVELES DE AFP SON PARALELOS A LOS DEL PLASMA FETAL, PERO ES APROXIMADAMENTE LA 200AVA PARTE DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DEL FETO. LAS CONCENTRACIONES DE AFP EN LIQUIDO AMNIÓTICO ALCANZAN UN MÁXIMO A LA SEMANA 12 DE GESTACIÓN CON NIVELES DE 20-25 MG/L, Y DISMINUYEN PROGRESIVAMENTE A 0.2 MG/L EN EL PARTO.

LOS NIVELES DE AFP EN EL SUERO MATERNO SON APROXIMADAMENTE LA 300AVA PARTE DEL NIVEL DEL LIQUIDO AMNIÓTICO (UNA 50,000 VECES DEL NIVEL DEL PLASMA FETAL). LA VENTANA ÓPTIMA PARA TOMAR LA MUESTRA DEL NIVEL SÉRICO MATERNO OCURRE ENTRE LA SEMANA 15 A 20 DE GESTACIÓN. LA FUENTE DE LA AFP SÉRICA MATERNA ES PRIMARIAMENTE DEBIDO AL PASO EN BAJA PROPORCIÓN A TRAVÉS DEL AMNIOS; SIN EMBARGO HAY PROBABLEMENTE UN PASO DIRECTAMENTE DEL PLASMA FETAL POR LA PLACENTA AL SUERO MATERNO. (2,6)

LAS ELEVACIONES ANORMALES DE AFP EN EL SEGUNDO TRIMESTRE EN PARTICULAR SE HAN REPORTADO EN ASOCIACIÓN CON EFECTOS ADVERSOS DEL EMBARAZO, COMO ABORTO ESPONTANEO, BAJO PESO AL NACIMIENTO, PARTO PRETERMINO, MUERTE FETAL Y NEONATAL, OLIGOHIDROAMNIOS, PREECLAMPSIA, ABRUPTO PLACENTARIO Y RPM. (7-11).

MILUNSKY Y COLABORADORES EN 1989, EN 13,486 PACIENTES, ENCONTRARON QUE CON VALORES MAYORES O IGUALES DE 2.5 MOM, SE ASOCIA CON MUERTE FETAL CON UN RIESGO RELATIVO DE 8.1 (IC DE 4.8 A 13.4), CON MUERTE NEONATAL (RIESGO RELATIVO 4.7 (IC 95% 2.0-11.1), CON OLIGOAMNIOS UN RR DE 3.4, (IC 95% 1.6-7.1), NIVELES IC DE 1.4 A 7.9), PARA PREECLAMPSIA REFIERE UN RIESGO RELATIVO DE 2.3 (IC 95% DE 1.5 A 3.6) Y CON NIVELES POR DEBAJO DE 0.4 MOM UN RR DE 1.3 (IC 95% DE 0.6 A 2.4), PARA NEONATOS CON BAJO PESO AL NACIMIENTO UN RR DE 4 (CON UN IC DE 3.0 A 5.3) CON NIVELES ALTOS Y RR DE 1.0 (IC DE 0.5 A 1.9) Y CON ESE MISMO PUNTO DE CORTE PARA MUERTE FETAL UN RR= 3.3 (IC 95% 1.4-7.9). (8)

BURTON Y COLS, REPORTARON LA INCIDENCIA DE MUERTE FETAL DESPUÉS DE LA SEMANA 20 CUANDO HAY UNA AFP ELEVADA, CON UNA TASA DE 4.0% COMPARADA CON LOS CONTROLES QUE TIENE EL 0.5 %. LA MUERTE FETAL TAMBIÉN SE ASOCIA A NIVELES BAJOS DE AFP CUANDO SE UTILIZA UN PUNTO DE CORTE DE 0.25 MOM CON UN 75% EN EL GRUPO DE CASOS Y UN 0.7% EN EL GRUPO CONTROL, CON UNA P DE 0.001 (12).

SEPPALA, POR OTRA PARTE REPORTA QUE LOS NIVELES ELEVADOS DE AFP, CUANTIFICADOS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE SIRVE COMO UN MARCADOR SENSIBLE PARA LA DETECCIÓN DE MUERTE FETAL, SU ESTUDIO LO REALIZÓ CON 143 PACIENTES, TENIENDO 13 PACIENTES CON MUERTE FETAL, CON UN AFP ENTRE 280 A 2900 NG/ML DE ESTOS NIVELES, 6 CASOS DE MUERTE FETAL SE PRESENTARON POR ARRIBA DE 2075 NG/ML, EN DICHO ESTUDIO NO UTILIZA MÚLTIPLOS DE LA MEDIANA. (13)

PHILLIPS, SIMPSON CON UNA MUESTRA DE 6,208 PACIENTE ENTRE 1987-1989, EN UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES MENCIONA QUE NO EXISTE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE AFP COMO FACTOR PREDICTIVO PARA EFECTOS ADVERSOS PERINATALES (PARTO PRETERMINO, RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, ABRUPTO PLACENTARIO, ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO), EN PACIENTES DE ALTO RIESGO, POR EL NIVEL SOCIOECONÓMICO U OBSTÉTRICO, UTILIZANDO UN PUNTO DE CORTE DE 2.5 Y 3.0 MoM. (14)

LA ELEVACIÓN DE AFP Y LA ASOCIACIÓN CON RESULTADO PERINATAL ADVERSO NO SE PUEDE APLICAR A TODAS LAS POBLACIONES OBSTÉTRICAS, YA QUE EL ESTUDIO SE ORIENTO A LA POBLACIÓN URBANA INDIGENTE.

WALLER, EN UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES, CON UNA MUESTRA DE 51,008 PACIENTES, REALIZADO ENTRE 1986-7. SEÑALA QUE LOS VALORES ALTOS DE AFP CUANTIFICADOS ENTRE LA SEMANA 15 A 19 CON MÁS DE 3.0 MoM ES UN FACTOR DE RIESGO PARA MUERTE FETAL, CON UN OR= 10.4 (IC 95% 4.7-22.0), CUANDO EL PUNTO DE CORTE ERA ENTRE 2.0-2.4 MoM EL OR= 2.6 (IC 95% 1.8-3.8), Y CUANDO ERA MENOR DE 0.5 MoM EL OR = 1.6 (IC 95% 0.9-2.7). (15)

LOS DATOS QUE AVALAN ESTO NO SON CONCLUYENTES ENTRE LA RELACIÓN DE AFP Y EL INCREMENTO DEL RIESGO DE MUERTE FETAL Y REQUIEREN DE MAS ESTUDIOS, YA QUE LAS VARIANTES POBLACIONALES UTILIZADOS Y LOS PUNTOS DE CORTE SON DIFERENTES.

COMO PODEMOS OBSERVAR, EXISTEN ESTUDIOS CONTROVERSIALES ENTRE LOS CUALES TENEMOS AQUELLOS QUE HAN MOSTRADO QUE LOS NIVELES ELEVADOS SOLAMENTE DE AFP MATERNA SE ASOCIARON CON TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO, PERO NO CON RETARDO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, INCREMENTÁNDOSE ESTE RIESGO MIENTRAS MÁS SE ELEVAN LOS MÚLTIPLOS DE LA MEDIANA, TENIENDO QUE POR DEBAJO DE 0.5 MoM EL RIESGO ES IGUAL. (16).

WALD MENCIONA QUE ES IMPORTANTE CONSIDERAR ES QUE SE DEBE TENER CUIDADO CON LA SOBRE O SUB ESTIMACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL, POR LO QUE SE RECOMIENDA EL ULTRASONIDO COMO HERRAMIENTA PARA EVALUAR LA EDAD GESTACIONAL EN EL SEGUNDO TRIMESTRE (17).

SANTOLAYA (18) COMBINA TRES MARCADORES: ALFA FETO PROTEÍNA, HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA TOTAL Y ESTRIOL NO CONJUGADO DONDE ELEVACIONES O DESCENSOS DE AFP Y ESTRIOL BAJO ES SIGNIFICATIVO PARA MUERTE FETAL CON UN RR DE 1.7, CON UN PUNTO DE CORTE DE 0.4 MOM.

TANAKA ASOCIA AFP Y HGC EN EMBARAZO DE ALTO RIESGO, HACIENDO DOS MEDICIONES, LA PRIMERA EN LAS SEMANAS 20 A 24 Y LA SEGUNDA ENTRE LA 25 Y 28 SEMANAS, SE HA ENCONTRADO QUE SE RELACIONA CON ELEVACIONES DE ACIDO ÚRICO, PREECLAMPSIA Y RETARDO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, CON UNA MUESTRA QUE FUE DE 41 PACIENTES, POR LO QUE ES NECESARIO UN ESTUDIO CON MAYOR POBLACIÓN PARA LA ADECUADA EVALUACIÓN DE ESTA RELACIÓN. (19).

HSIEH Y COLS, CON UNA MUESTRA DE 5,885 EN 1997 REPORTA QUE NIVELES DE AFP POR ABAJO DE 2.0 MOM ENCONTRARON QUE SE ASOCIA A PARTO PRETERMINO , APGAR BAJO, PESO BAJO AL NACIMIENTO, MUERTE FETAL, OLIGOHIDRAMNIOS Y MUERTE PERINATAL, ESTE ESTUDIO SE REALIZÓ EN MUJERES ASIÁTICAS (TAIWANESAS) SIN EMBARGO HABRÍA QUE TOMAR EN CUENTA QUE ESTE AUTOR PERDIÓ A MÁS DEL 20 % DE SU POBLACIÓN INICIAL LO QUE LE RESTA VALIDEZ A SUS RESULTADOS FINALES, TAMBIÉN ENCUENTRAN QUE LOS NIVELES MAYORES DE 2.0 MOM DE AFP FUERON ASOCIADOS CON OLIGOHIDRAMNIOS, RPM, PARTO PRETÉRMINO, PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL, MORTALIDAD PERINATAL Y MUERTE FETAL, EL MIDE LA FUERZA DE ASOCIACIÓN A TRAVÉS DE ODDS RATIO.(21)

ROBINSON EN CALIFORNIA ENTRE 1987-1989 CON UN PUNTO DE CORTE MAYOR DE 4.0 MOM, MIDE FUERZA DE ASOCIACIÓN ENTRE MUERTE FETAL, Y CUANDO EL PUNTO DE CORTE ES MAYOR DE 6.0 MOM SE ASOCIA CON

RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y PARTO PRETERMINO.
(22)

OTROS FACTORES QUE ALTERAN LOS NIVELES DE ANÁLISIS DE AFP SON: LA EDAD GESTACIONAL, EL PESO MATERNO, LA RAZA, LA DIABETES MELLITUS INSULINO DEPENDIENTE, Y EL EMBARAZO MÚLTIPLE, QUE DEBEN SER REGISTRADOS PARA UNA ADECUADA INTERPRETACIÓN. (23)

POR LO QUE PODEMOS MENCIONAR QUE LA VARIEDAD DE RESULTADOS ENCONTRADOS RESPECTO A LOS VALORES DE ESTOS MARCADORES SE DEBE O BIEN AL DISEÑO DEL ESTUDIO O AL PUNTO DE CORTE QUE SE TOMA DE REFERENCIA. SIN EMBARGO EN LOS ESTUDIOS REALIZADOS A GRAN ESCALA EN POBLACIÓN DE BAJO RIESGO NO SE HA LLEGADO A ESTABLECER Y CUANTIFICAR DEFINITIVAMENTE EL RIESGO ENTRE LOS NIVELES ELEVADOS O BAJOS DE AFP Y LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES DEL EMBARAZO. EXISTEN CONTROVERSIAS CON RELACIÓN AL TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO Y UNIVERSO ESTUDIADO EN ESPECIAL LA RAZA, ES POR ELLO QUE CONSIDERAMOS CONVENIENTE ABORDAR ESTE TRABAJO EN LA POBLACIÓN MEXICANA YA QUE EN NUESTRO PAÍS NO CONOCEMOS CUAL ES EL PUNTO DE CORTE IDEAL.

OTRO ASPECTO IMPORTANTE EN NUESTRO PAÍS ES LA VALIDACIÓN DE LA PRUEBA QUE REQUIERE DE MAS DIFUSIÓN ENTRE LA POBLACIÓN MÉDICA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE ESTUDIO, YA QUE EN GENERAL SE REALIZA EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN, ESTA ES UNA HERRAMIENTA ÚTIL DENTRO DEL GRUPO DE PRUEBAS QUE SE LE REALIZA A LA PACIENTE EMBARAZADA PARA SU SEGUIMIENTO.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

LA ELEVACIÓN INEXPLICABLE DE LOS NIVELES SERICOS MATERNOS DE ALFA FETO PROTEÍNA CUANTIFICADOS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN ES PRONOSTICA DE PARTO PRETERMINO, BAJO PESO AL NACIMIENTO, MUERTE FETAL, MUERTE NEONATAL, OLIGOHIDRAMNIOS, RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y PREECLAMPSIA.

OBJETIVOS

SE ANALIZAN LOS VALORES DE LA CUANTIFICACION DE LOS NIVELES SERICOS MATERNOS DE ALFA FETO PROTEÍNA EN LAS MUJERES QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DE DIAGNOSTICO PRENATAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA, QUE CURSARON ENTRE 15 A 20 SEMANAS DE GESTACIÓN.

DETERMINAR SI EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SERICOS ELEVADOS DE ALFA FETO PROTEÍNA, CON RESULTADO PERINATAL ADVERSO.

CRITERIOS DE INCLUSION

LAS PACIENTES EMBARAZADAS QUE CURSARON CON EMBARAZO DE 15 A 20 SEMANAS CALCULADO POR FECHA DE ULTIMA REGLA CONFIABLE O POR ULTRASONIDO, QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DE DIAGNOSTICO PRENATAL, O SI SE CUENTA CON EL EXPEDIENTE DEL MEDICO EN FORMA PRIVADA.

PACIENTES QUE SEAN DE RAZA MEXICANA

LAS PACIENTES CON DETERMINACIÓN DE ALFA FETO PROTEÍNA QUE CURSARON CON EMBARAZO ENTRE LAS SEMANAS 15 A 20

PACIENTES QUE CONTINUARON CON EL SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO EN LA CONSULTA EXTERNA DEL IMPERA.

PACIENTES QUE CURSARON CON EMBARAZO ÚNICO

CRITERIOS DE EXCLUSION

PACIENTES CON HEPATOPATIAS.

PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE FETO CON DEFECTOS DE TUBO NEURAL O/Y DE PARED ABDOMINAL

PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO POR AMNIOCENTESIS DE ALTERACIÓN CROMOSOMICA, POSTERIOR A LA TOMA DE TRIPLE MARCADOR.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

PACIENTES CON DIAGNOSTICO DURANTE EL EMBARAZO EN ESTUDIO QUE SE LES REALIZO AMNIOCENTESIS CON RESULTADO DE ALTERACIÓN CROMOSOMICA FETAL

PACIENTES QUE SE LES DETECTE EMBARAZO MOLAR.

DISEÑO DEL ESTUDIO

COHORTE RETROSPECTIVO

MUESTREO

NO ALEATORIO, CASOS CONSECUTIVOS.

ANALISIS ESTADISTICO

SE REALIZO ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA, DEPENDIENDO DEL TIPO DE VARIABLE.

SE DETERMINARA LA ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLE PREDICTORA Y DE DESENLACE A TRAVÉS DE RIESGO RELATIVO, ASÍ COMO INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95% PARA RIESGO RELATIVO.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

LA POBLACIÓN ESTUDIADA SE DERIVA DE LA CONSULTA EXTERNA DE DIAGNOSTICO PRENATAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA, A PARTIR DEL 1 DE ENERO DE 1996, HASTA DICIEMBRE DE 1998.

SE LES REALIZO UN TAMIZ PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE DOWN, SÍNDROME DE EDWARDS Y DEFECTOS DE TUBO NEURAL, USANDO LA COMBINACIÓN DE ALFA FETO PROTEÍNA, HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA TOTAL Y ESTRIOL NO CONJUGADO, COMO PARTE DEL MANEJO OBSTÉTRICO DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA. EN EL CASO DE PACIENTES DEL INSTITUTO, PARA LAS PACIENTES EN LOS QUE EL ESTUDIO SE REALIZO EXTRA INPER, SE RECABARON SOLO LOS DATOS CUANDO ESTABAN CONSIGNADOS EN EL EXPEDIENTE.

LAS MUJERES, CURSABAN CON UN EMBARAZO ENTRE LAS 15 A 20 SEMANAS DE GESTACIÓN, CON EDAD MAYOR DE 15 AÑOS EN EL MOMENTO DEL TAMIZAJE.

LA EDAD GESTACIONAL FUE ESTIMADA PRINCIPALMENTE POR FECHA DE ULTIMA REGLA (SÍ ESTA ERA CONFIABLE) O POR ULTRASONIDO DEL PRIMER TRIMESTRE, ANTE LA DUDA.

SE EXCLUYE A LAS PACIENTES QUE PRESENTEN FETOS CON ANOMALÍAS CROMOSOMICAS, DEFECTOS DE TUBO NEURAL, DEFECTOS DE PARED, EMBARAZO MÚLTIPLE, EMBARAZO MOLAR.

LOS NIVELES SERICOS DE AFP FUERON MEDIDOS POR RADIOINMUNOENSAYO Y LOS VALORES OBTENIDOS SE ANALIZARON EN UN SOFTWARE QUE DETERMINA EL RIESGO EN UNIDADES LLAMADOS MÚLTIPLOS DE LA MEDIANA (MOM) EN LA POBLACIÓN LATINA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE DOWN Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL, LOS VALORES DE ESTOS ANÁLISIS FUERON AJUSTADOS PARA PESO Y DIABETES MELLITUS Y EXPRESADOS EN UNIDADES MOM.

LA INFORMACIÓN ACERCA DEL RESULTADO DEL EMBARAZO SE OBTUVO DE LOS EXPEDIENTES QUE SE ENCUENTRAN EN EL ARCHIVO DE NUESTRA INSTITUCIÓN, HACIÉNDOSE UN LLENADO DE LA HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE MANERA CEGADA PARA LA MEDICIÓN DEL DESENLACE EL CUAL FUE REALIZADO POR EL PROPIO INVESTIGADOR.

SE CONSIDERO A LA AFP, COMO LOS NIVELES SÉRICOS CUANTIFICADOS EN SUERO MATERNO ENTRE LA SEMANA 15 A 20 DE LA GESTACIÓN, POR ARRIBA DE 2.0 MOM.

DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES LA MUERTE FETAL ES LA QUE OCURRE DESPUÉS DE LA SEMANA 20 DE LA GESTACIÓN, O EL PRODUCTO DE LA CONCEPCIÓN TIENE UN PESO MAYOR O IGUAL A 500 GRAMOS. (24)

LA PREECLAMPSIA COMO LA PRESIÓN SISTÓLICA MAYOR O IGUAL A 140 MMHG O ELEVACIÓN MAYOR O IGUAL A 30 MMHG SOBRE LA PRESIÓN HABITUAL, CON UNA DIFERENCIA ENTRE DOS TOMAS CONSECUTIVAS DE 6 HORAS, PROTEINURIA MAYOR DE 300 MGS EN ORINA DE 24 HORAS, EDEMA PERSISTENTE EN EXTREMIDADES O CARA. (24)

EL PARTO PRETERMINO ES EL QUE SE PRESENTA ANTES DE LA SEMANA 37 DE LA GESTACIÓN. (24)

EL OLIGOHIDRAMNIOS COMO EL ÍNDICE DE LÍQUIDO AMNIÓTICO MENOR DE 8 CM. , CON TÉCNICA DE CUATRO CUADRANTES POR ULTRASONIDO.

LA MUERTE NEONATAL TEMPRANA COMO LA QUE OCURRE DURANTE LOS PRIMEROS 7 DÍAS DE VIDA, Y LA TARDÍA COMO LA QUE OCURRE DESPUÉS DE LOS SIETE DÍAS HASTA LOS 28 DÍAS. (24)

LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, COMO LA SALIDA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO A TRAVÉS DE UNA SOLUCIÓN DE CONTINUIDAD DE LAS MEMBRANAS OVULARES, EN EMBARAZOS MAYORES DE 20 SEMANAS Y/O POR LO MENOS DOS HORAS ANTES DE INICIAR EL TRABAJO DE PARTO, CORROBORADO POR PRUEBA DE CRISTALOGRAFIA, PAPEL DE NITRAZINA O FRANCA SALIDA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO A TRAVÉS DE LA VAGINA. (24)

SE REALIZO ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE ACUERDO AL TIPO DE VARIABLE, Y SE REALIZARON CUADROS DE DOBLE ENTRADA PARA CADA UNA DE LAS

VARIABLES DE DESENLACE, SE MIDIÓ FUERZA DE ASOCIACIÓN A TRAVÉS DE RIESGO RELATIVO (RR), Y SE OBTUVIERON INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95% PARA RR.

RESULTADOS

SE OBTUVO UNA MUESTRA DE 346 PACIENTES, DE LAS CUALES 247 FUERON PACIENTES INSTITUCIONALES Y 99 FUERON EXTRA INPER.

RESPECTO A LA CARACTERÍSTICA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA, EN LOS ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS, TENÍAN ANTECEDENTES DE PARTOS 131 PACIENTES, ABORTOS 112, CESÁREAS 101 Y ECTÓPICOS 2.

(GRÁFICA 1)

RESPECTO A LA EDAD GESTACIONAL EN LA QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO, LA MODA FUE DE 16, MEDIANA DE 17, EL RANGO EN EL QUE SE PRESENTARON EL MAYOR NÚMERO DE PACIENTES FUE ENTRE LA SEMANA 16 A 17.

(GRÁFICA 2)

LA EDAD MATERNA QUE TENÍAN LAS PACIENTES EN EL MOMENTO DE LA TOMA DE LA MUESTRA, TUVO UNA MODA DE 37.6, CON UNA MEDIANA DE 31.8; EL 71.1% ERAN MENORES DE 35.9 AÑOS, CABE SEÑALAR QUE EL TRIPLE MARCADOR ES UNA PRUEBA DE TAMIZ DISEÑADA PARA DETECCIÓN DE CROMOSOMOPATÍAS Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL, Y SE HA DESCRITO QUE LA MENOR PROPORCIÓN DE FALSOS POSITIVOS (4-5%) ES ANTES DE LOS 35 AÑOS; EN ESTA MUESTRA TENEMOS PACIENTES MAYORES DE 35 AÑOS Y EL PROGRAMA DE AFP EXPERT CORRIGE ESTA VARIABLE AUTOMÁTICAMENTE, Y NOSOTROS LO ESTAMOS USANDO COMO PRUEBA PRONOSTICA DE RESULTADO PERINATAL ADVERSO.

EN CUANTO A LA VÍA DE INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO, 136 PACIENTES TUVIERON PARTO VAGINAL Y 204 FUERON CESÁREAS, EN 6 PACIENTES NO SE REPORTO. (GRÁFICA 4)

RESPECTO AL APGAR DE LOS RECIÉN NACIDOS, 286 PACIENTES TUVIERON APGAR 8-9 (82.7%), EL SEGUNDO EN FRECUENCIA FUE EL APGAR 6-8 CON 20 PACIENTES (5.8%). (GRÁFICA 5)

EL PESO DE LOS NEONATOS, LA MEDIA FUE DE 2973.6 GRAMOS, CON UNA MEDIANA DE 3050, Y UNA MODA DE 3000, EL 17.5% DE LA POBLACIÓN TUVO UN PESO MENOR DE 2500 GRAMOS (GRÁFICA 6)

RESPECTO AL RESULTADO PERINATAL ADVERSO, CON LOS DATOS SOLAMENTE DE LA POBLACIÓN DEL INPER, SÍ EL PUNTO DE CORTE DE $> \text{ó} = 1.5$ MoM, PARA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO, EL RR = 0.85 (IC 95% 0.25-1.31), Y CON 2.0 MoM EL RR= 1.34, (IC 95% 0.52-3.48).

EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, CON UN PUNTO DE CORTE DE 1.5 MoM EL RR=0.57 (IC 95% 0.25-1.31) Y CON 2.0 MoM EL RR= 1.34 (IC 95% 0.52-3.48).

RESPECTO A MUERTE NEONATAL, EL ANÁLISIS NO PROCEDIÓ PORQUE TUVIMOS CASILLAS CON VALOR CERO.

EN OLIGOAMNIOS CON PUNTO DE CORTE DE 1.5 MoM, EL RR=2 (IC 95% 0.69-5.75); Y CON EL PUNTO DE CORTE DE 2.0 MoM NO SE PUDO REALIZAR EL ANÁLISIS.

LA RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, SE COMPORTO DE LA SIGUIENTE MANERA:

AFP	RCIU			
	PRESENTE	AUSENTE		
$> \text{ó} = 1.5$ MoM	4	29	33	
< 1.5 MoM	6	208	214	RR=32 (IC 95% 1.29-14.51)
	10	237	247	

RESPECTO A LA PREECLAMPSIA CON LOS DOS PUNTOS DE CORTE, LOS RESULTADOS FUERON LOS SIGUIENTES:

PREECLAMPSIA				
	PRESENTE	AUSENTE		
> o = 1.5 MoM	7	25	33	
< 1.5 MoM	20	194	214	RR=2.34 (IC 95% 1.08-5.09)
	27	219	247	

PARA MUERTE FETAL, SE OBTUVIERON ESTOS DATOS:

CON UN PUNTO DE CORTE > o = 1.5 MoM

MUERTE FETAL				
AFP	PRESENT E	AUSENTE		
> o = 1.5 MoM	4	29	33	
< 1.5 MoM	7	207	214	RR=3.71 (IC 95% 1.15-11.97)
	11	236	247	

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CON UN PUNTO DE CORTE $> 0 = 2.0$ MoM

AFP	MUERTE FETAL			
	PRESENTE	AUSENTE		
$> 0 = 2.0$ MoM	2	7	9	
< 2.0 MoM	9	229	238	RR=5.88 (IC 95% 1.48- 23.36)
	11	236	247	

CUANDO ANALIZAMOS LOS DATOS DE TODA LA POBLACIÓN, LOS RESULTADOS SON DIFERENTES.

SI VEMOS LOS DATOS EN CONJUNTO DE UN SOLO RESULTADO PERINATAL ADVERSO, CON UN AFP MAYOR O IGUAL A 2.0 MoM, EL RR= 0.98 (IC 95% 0.48-2.01), Y SI MEDIMOS 2 RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS, EL RR=2.16 (IC 95% 0.56-8.3).

RESPECTO A OLIGOHIDRAMNIOS, CON UN PUNTO DE CORTE DE 1.5 MoM, EL RR= 1.52 (IC 95% 0.52-4.44), GRÁFICA 10

EN PREECLAMPSIA CON UN PUNTO DE CORTE DE 1.5 MoM EL RR= 1.62 (IC 95% 0.73-3.58), Y CON 2.0 MoM, EL RR ES DE 1.70 (IC 95% 0.45-6.43). GRÁFICA 12

EN MUERTE NEONATAL NO PROCEDÍO EL ANÁLISIS TAMBIÉN POR TENER CASILLAS CON VALOR CERO. GRÁFICA 9

RESPECTO A RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO, CON UN PUNTO DE CORTE DE 1.5 MoM, EL RR= 2.12 (IC 95% 0.69-6.53), GRÁFICA

EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, CON PUNTO DE CORTE DE 1.5 MoM, EL RR= 0.55 (IC 95% 0.25-1.21) Y CON 2.0 MoM, EL RR=1.17 (0.42-3.27). GRÁFICA 8.

LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO, CON PUNTO DE CORTE DE 1.5 MoM, EL RR=0.78 (IC 95% 0.32-1.91) Y CON UN PUNTO DE CORTE DE 2.0 MoM, CON UN RR=1.21 (IC 95% 0.34-4.81). GRÁFICA 7.

PARA MUERTE FETAL, SE TUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS: GRÁFICA 13.

MUERTE FETAL			
AFP	PRESENTE	AUSENTE	
> o = 2.0 MoM	2	12	14
< 2.0 MoM	11	321	332
			RR= 4.32 (IC 95% 1.06 - 17.69)
	13	333	346

MUERTE FETAL			
MUERTE FETAL	PRESENTE	AUSENTE	
> o = 1.5 MoM	6	49	55
< 1.5 MoM	7	283	291
			RR= 4.55 (IC 95% 1.59-13.03)
	13	333	346

DISCUSION

AL MEDIR LA FUERZA DE ASOCIACIÓN EN NUESTRA MUESTRA, ENTRE LA ALFA FETO PROTEÍNA SÉRICA MATERNA, CON UN PUNTO DE CORTE $> 0 =$ DE 2.0 MOM, Y LAS VARIABLES DE DESENLACE ESPECÍFICAMENTE CON MUERTE FETAL, ENCONTRAMOS QUE EL RIESGO RELATIVO ES DE 4.32 CON UN IC DEL 95% (1.06-17.69), ESTO SIGNIFICA QUE POR ARRIBA DE 2.0 MoM, LA AFP ES CONSIDERADA COMO UN FACTOR DE RIESGO DE MUERTE FETAL, YA QUE EL INTERVALO DE CONFIANZA ES MAYOR DE 1,

Y CUANDO EL PUNTO DE CORTE ES $> 0 =$ A 1.5 MOM, EL RR ES DE 4.55 (IC 95% 1.59-13.03), CREO QUE ESTA ES DE LAS APORTACIONES MÁS IMPORTANTES DEL ESTUDIO, YA QUE ES A LA POBLACIÓN OBSTÉTRICA EN GENERAL A LA QUE SE APLICARÁ LA PRUEBA, SIN EMBARGO HAY QUE TOMAR EN CUENTA QUE EL HECHO DE TENER UNA FUERZA DE ASOCIACIÓN MAYOR CUANDO BAJAMOS EL PUNTO DE CORTE, NO QUIERE DECIR QUE AUMENTA COMO FACTOR DE RIESGO YA QUE ESTO TIENE QUE VER TAMBIÉN CON LOS VALORES DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS DE LA PRUEBA. YA QUE SI BAJÁRAMOS NUESTRO PUNTO DE CORTE PROBABLEMENTE SERÍA FACTOR DE RIESGO AÚN CON VALORES MÍNIMOS DE AFP.

RESPECTO A LAS OTRAS VARIABLES: OLIGOAMNIOS, RCIU, AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO, MUERTE NEONATAL, RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, PREECLAMPSIA, TENEMOS RR QUE VAN 0.78 A 2.3, PERO CON INTERVALOS DE CONFIANZA QUE ATRAVIESAN EL 1, POR LO QUE LOS RESULTADOS NO SON SIGNIFICATIVOS PERO TENEMOS EL INCONVENIENTE DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA POR LO QUE PROBABLEMENTE NO ESTAMOS ENCONTRANDO ESTA ASOCIACIÓN, PERO PODEMOS HIPOTETIZAR QUE ESTA ASOCIACIÓN ESTE PROBABLEMENTE PRESENTE, YA QUE CUANDO SOLO ANALIZAMOS A LA POBLACIÓN DEL INSTITUTO, QUE ES UNA POBLACIÓN DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL ENCONTRAMOS QUE LA AFP ES FACTOR DE

RIESGO PARA PREECLAMPSIA, RCIU Y MUERTE FETAL, CON UN PUNTO DE CORTE $> 0 = 1.5$ MOM, PODEMOS PENSAR QUE LA PRUEBA ES MEJOR, ACÁ SUCEDE QUE LA PREVALENCIA DEL DESENLACE QUE ESTAMOS BUSCANDO ES MAYOR Y POR ESO LO DETECTA, PERO NOSOTROS QUEREMOS APLICAR ESTA PRUEBA A POBLACIÓN OBSTÉTRICA QUE CONSIDERARÍAMOS DE BAJO RIESGO, QUE ES LA QUE MANEJA EL GINECO OBSTETRA EN SU CONSULTA DIARIA.

PROBABLEMENTE ESTA ASOCIACIÓN CON ESTAS VARIABLES DE DESENLACE LA ENCONTRAMOS EN LA POBLACIÓN GENERAL, PERO NO LO PODEMOS ASEGURAR, YA QUE POR EL TAMAÑO DE LA MUESTRA NO ENCONTRAMOS ESTA ASOCIACIÓN.

CONCLUSIONES

- EL PRESENTE ESTUDIO GENERA UN CAMPO DE INVESTIGACIÓN EN GENIO OBSTETRICIA QUE PERMITE CONOCER MEJOR EL COMPORTAMIENTO DE MARCADORES PARA RIESGO DE COMPLICACIONES TARDÍAS DEL EMBARAZO.
- LOS NIVELES DE AFP MAYOR DE 2.0 MOM EN SUERO MATERNO, CUANTIFICADOS ENTRE LA SEMANA 15-20 DE GESTACIÓN, CUANDO NO TIENEN EXPLICACIÓN PARA SÍNDROME DE DOWN, DEFECTOS DE TUBO NEURAL O DE PARED ES UN FACTOR DE RIESGO Y PRONOSTICA DE MUERTE FETAL EN POBLACIÓN OBSTÉTRICA DE BAJO RIESGO.
- EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO, LOS NIVELES DE AFP IGUALES O POR ARRIBA DE 1.5 MOM, CUANTIFICADOS EN SUERO MATERNO ENTRE LA SEMANA 15-20 DE GESTACIÓN, ES FACTOR DE RIESGO PARA RCIU, PREECLAMPSIA Y MUERTE FETAL.
- CON RESPECTO A LOS OTRAS VARIABLES, COMO RCIU, PARTO PRETERMINO, OLIGOHIDRAMNIOS, PREECLAMPSIA Y MUERTE NEONATAL NO PODEMOS CONCLUIR QUE EXISTA O NO LA ASOCIACIÓN CON LOS NIVELES ELEVADOS DE AFP, YA QUE TUVIMOS MUESTRA INSUFICIENTE, PERO NO DESCARTAMOS LA PROBABLE ASOCIACIÓN POR LO QUE ESTO ABRE NUEVAS BASES DE INVESTIGACIÓN EN LA POBLACIÓN MEXICANA.
- EL TRABAJO CONSTITUYE UN ESFUERZO PARA APLICAR LA METODOLOGÍA CIENTÍFICA Y SUSTENTAR LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA, LO QUE DETERMINO UN EXCELENTE EJERCICIO METODOLÓGICO DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTE REPORTE.

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

NOMBRE DE LA PACIENTE _____

NUM.EXPEDIENTE _____

EDAD. _____

GESTA _____ P _____ A _____ C _____ E _____

EDAD GESTACIONAL POR FUM CONFIABLE _____ USG

PESO _____ ESTATURA _____

DIABETES MELLITUS I _____ II _____

HOSPITAL DE ATENCION _____

CUANTIFICACIONES DE LOS MARCADROES:

AFP _____ NG/ML _____ MOM

AUSENTE

PRESENTE

MUERTE FETAL

PREECLAMPSIA

PARTO PRETERMINO

RESTRICCION DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

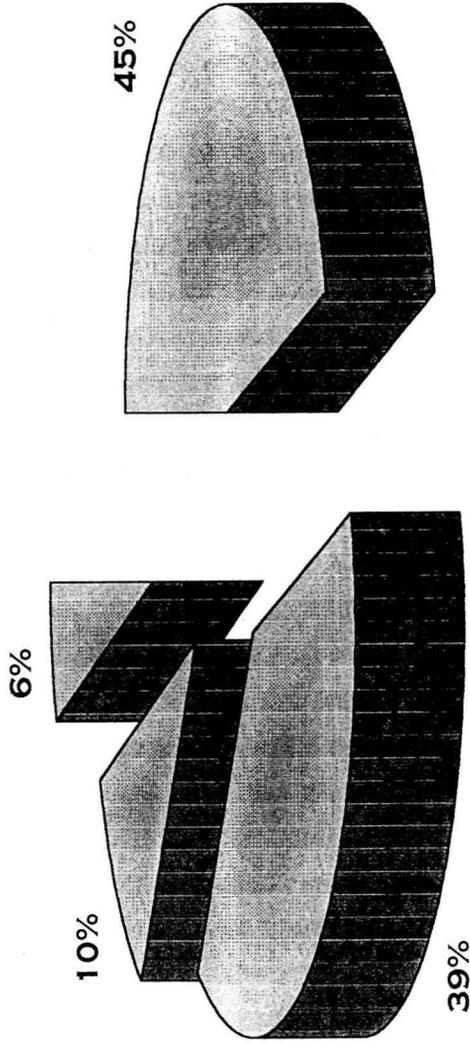
PESO _____ GRAMOS

OLIGOHIDRAMNIOS

MUERTE NEONATAL

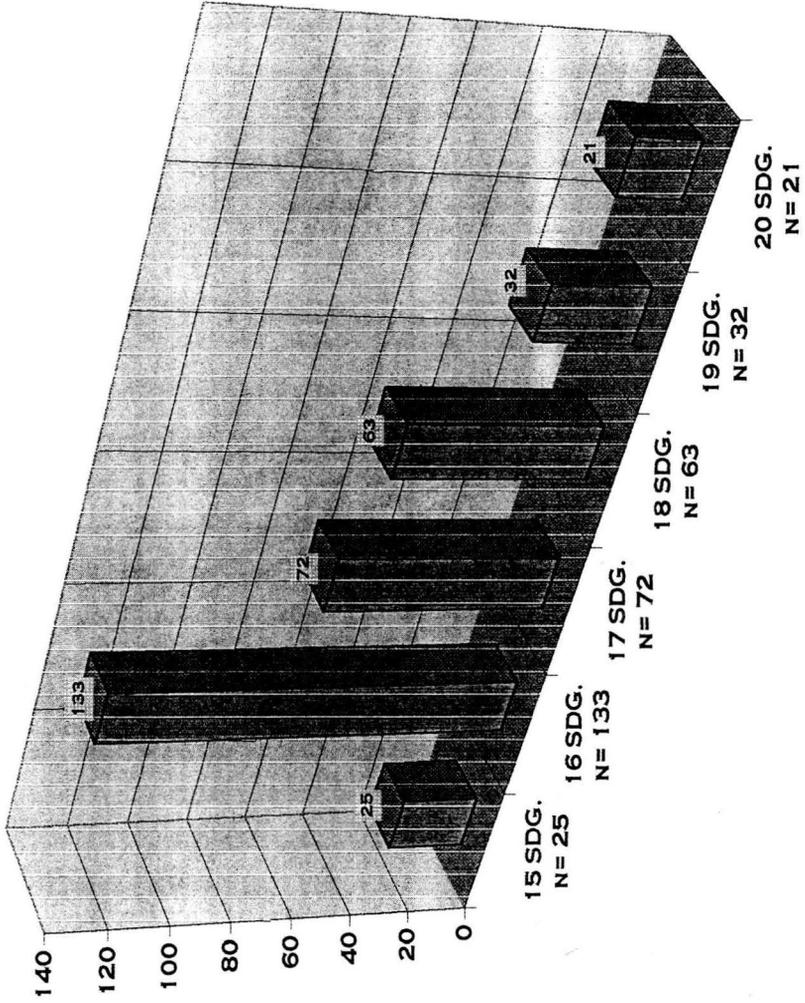
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

**ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS EN LA POBLACIÓN
ESTUDIADA. (N= 346)**

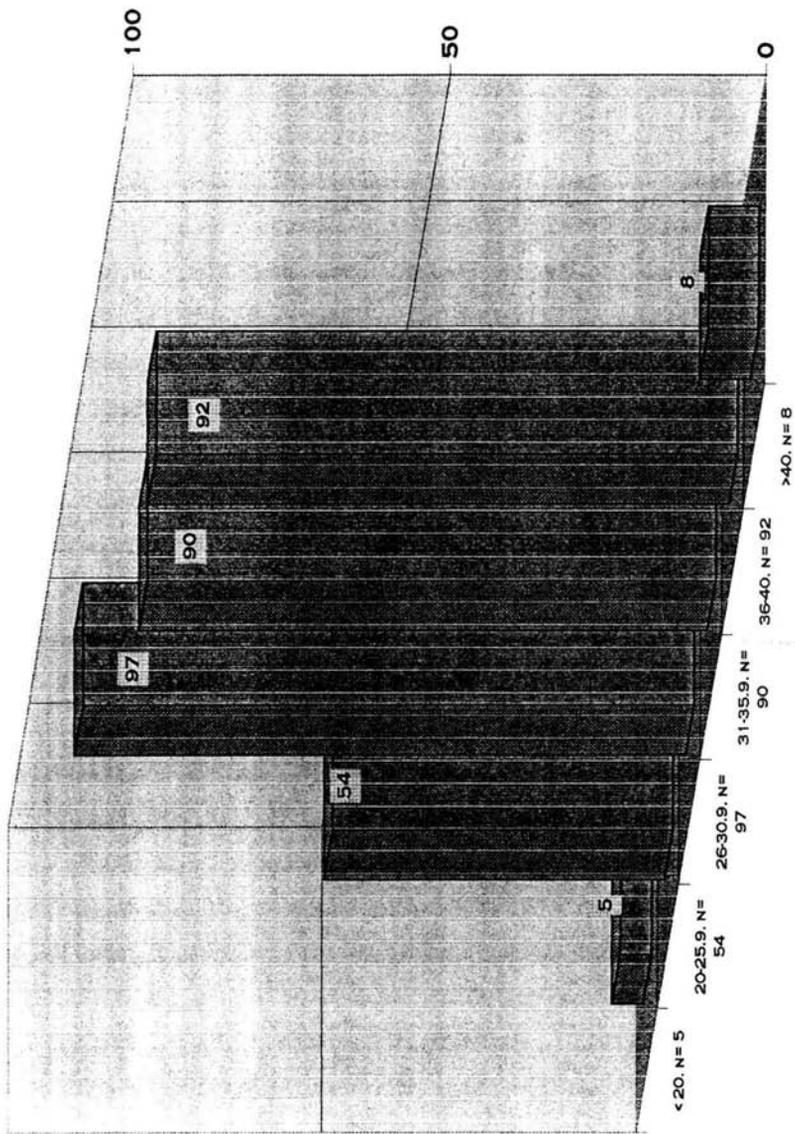


□ PARTOS. N= 131
□ ABORTOS. N= 112
□ CESÁREAS. N= 101
□ ECTÓPICOS. N= 2

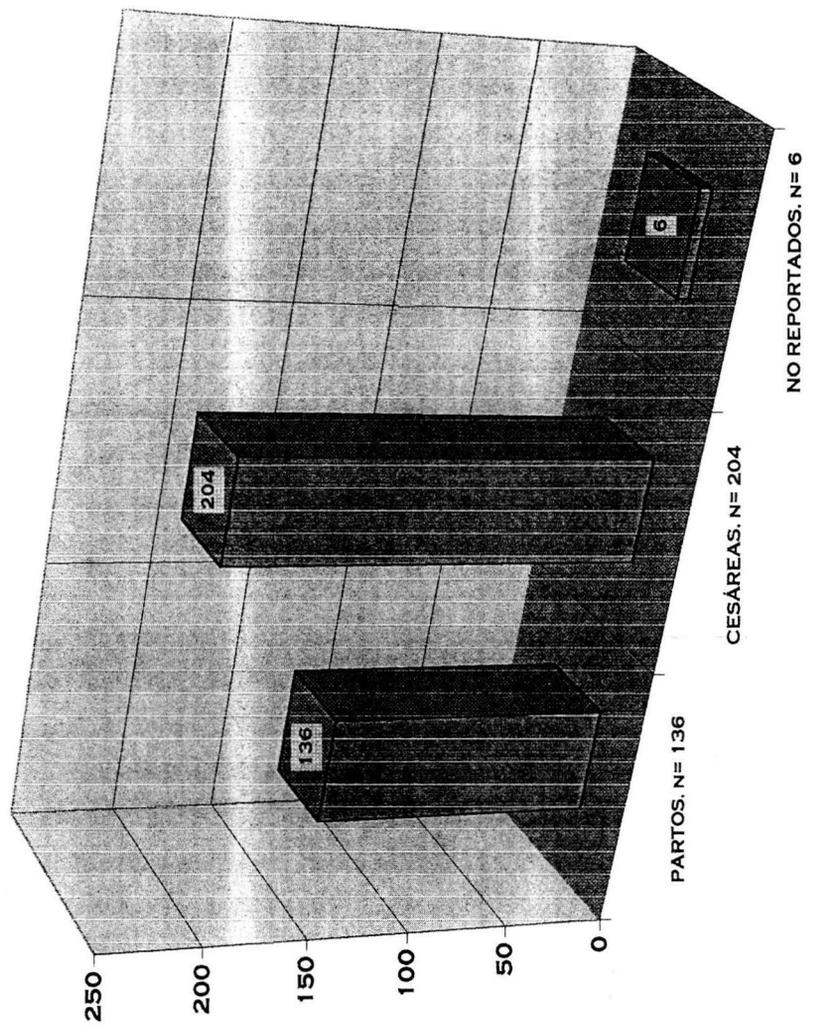
**EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DE LA
REALIZACIÓN DEL ESTUDIO. (N=346)**



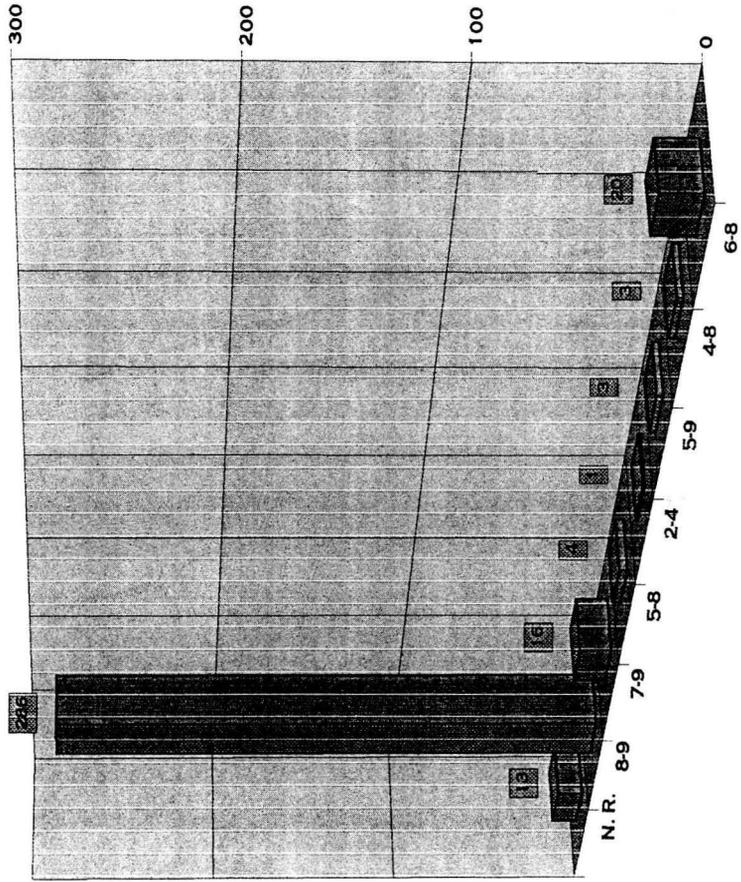
DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS. (N= 346)



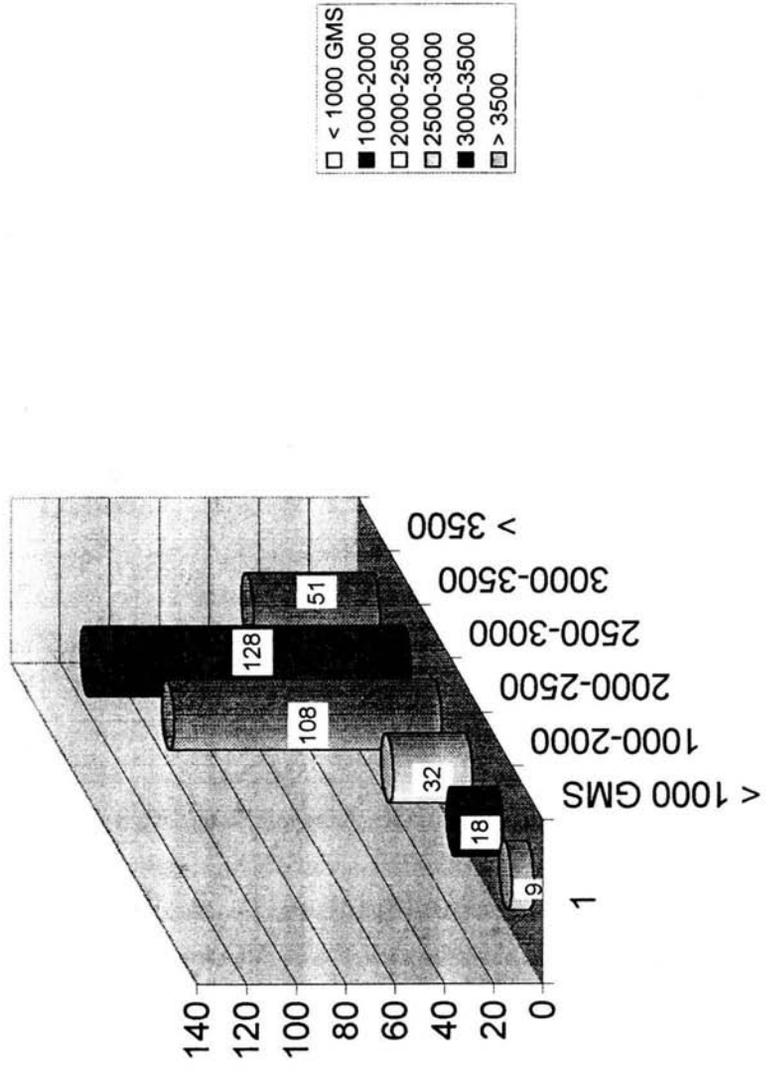
VÍAS DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA. (N= 346)



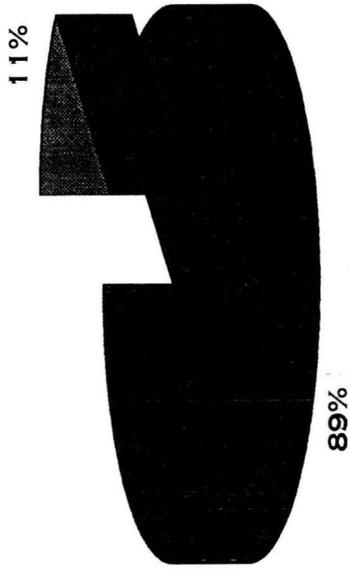
**CALIFICACIÓN DE APGAR AL MINUTO Y A LOS 5
MINUTOS.(N=346)**



PESO DEL RECIÉN NACIDO

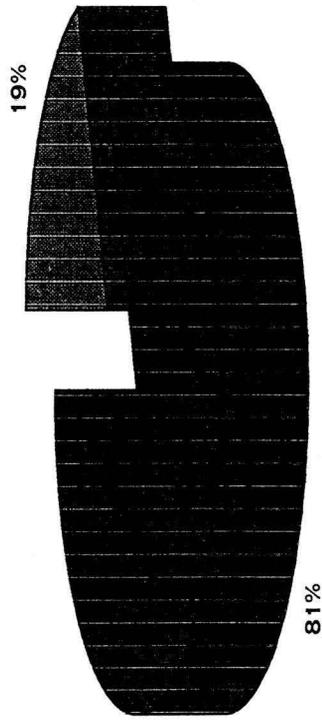


**PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO
PRETÉRMINO.(N=346)**



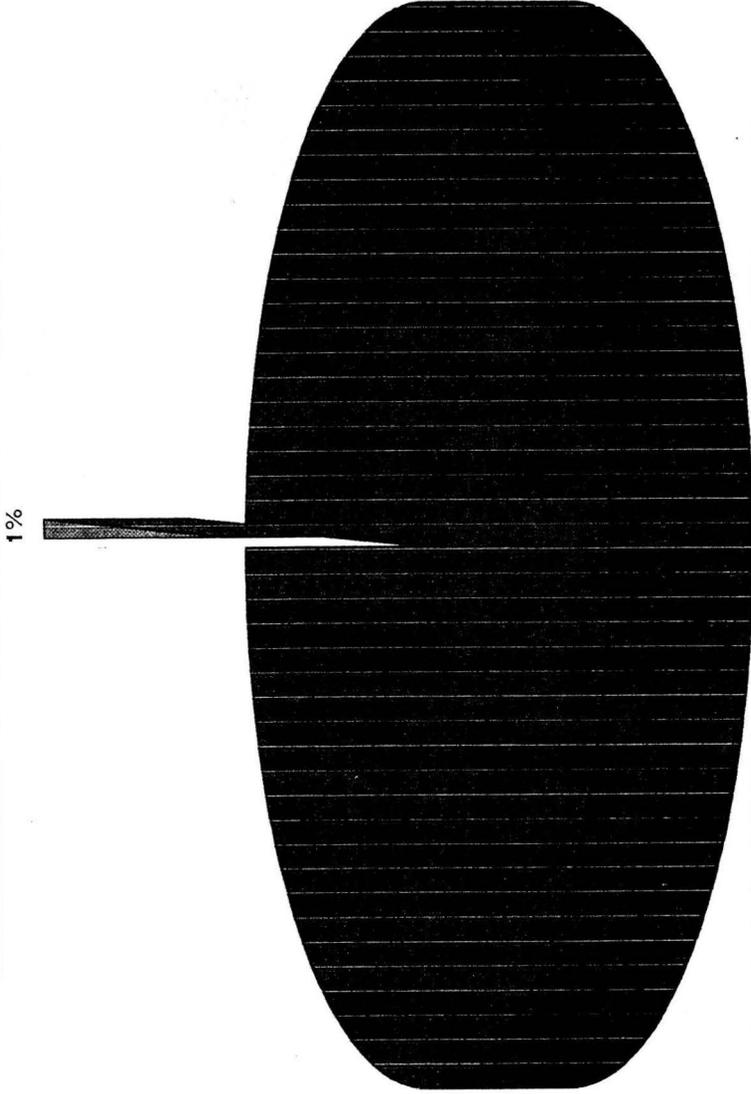
■ APP SÍ. N= 38 ■ APP NO. N= 308

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA. (N=346)



■ PRESENTE. N= 65 ■ AUSENTE. N= 281

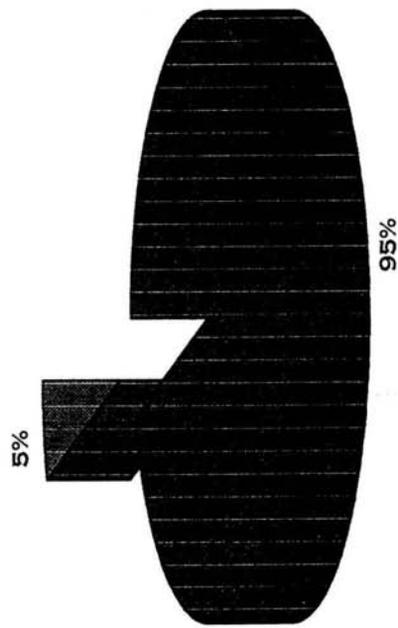
MUERTE NEONATAL EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA. (N=346)



1%

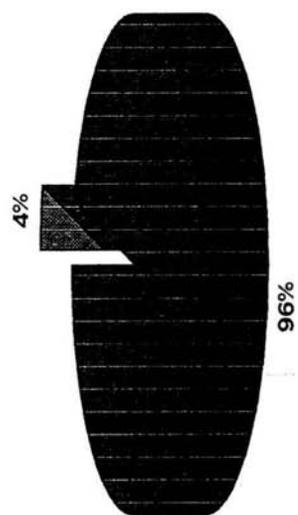
■ PRESENTE. N= 344 ■ AUSENTE. N= 2

OLIGOAMNIOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA. (N=346)



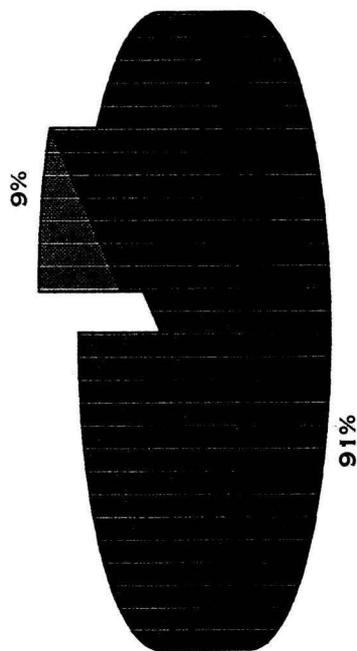
■ AUSENTE. N= 328 ■ PRESENTE. N= 18

RCIU EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA.(N= 346)



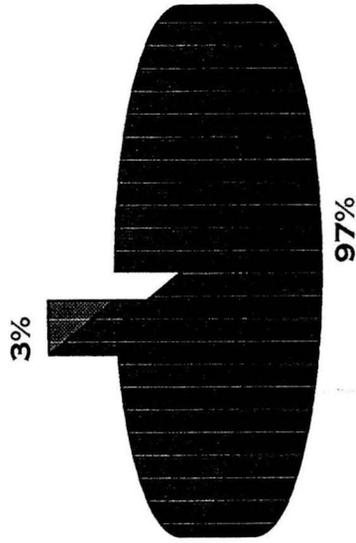
■ PRESENTE. N= 14 ■ AUSENTE. N= 332

PREECLAMPSIA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA. (N=346)



■ PRESENTE. N= 30 ■ AUSENTE. N= 316

MUERTE FETAL EN LA POBLACION ESTUDIADA.(N=346)



■ AUSENTE. N= 334 ■ PRESENTE. N= 12

BIBLIOGRAFIA

1. SIMPSON E. MATERNAL SERUM SCREENIN.1 ED. EDITORIAL CHURCHILL LIVIGSTONE, 1992. 105-1199.
2. BENETECH MEDICAL SYSTEMS. AFP EXPERT. 4.0 1996.
3. BERGSTRAND CG, CZAR B. DEMOSTRATION OF A NEW PROTEIN FRACTION IN SERUM FROM THE HUMAN FETUS. SCAND J CLIN LAB INVEST 1956; 8:174.
4. NORGAARD B, ET AL: A NEW SIMPLE AND RAPID DUAL ASSAY FOR AFP AND FREE BET HCG IN SCREENING FOR DOWN SYNDROME. CLIN GENET 1994; 45:1-4.
5. BROCK DJ, BARRON L. MATERNAL PLASMA ALPHA-FETOPROTEIN AND LOW BIRTHWEIGHT: A PROSPECTIVE STUDY THROUGHOUT PREGNANCY. BR J OBST GYNCECOL 1982; 89: 348-51.
6. HADDOW JE, MACRI JN, MUNSUN M THE AMNION REGULATES MOVEMENT OF FETALLY DERIVED ALPHA-FETOPROTEIN INTO MATERNAL BLOOD. J LAB CLIN MED 1979; 94:344-47.
7. KANTZ UL, CHESCHEIR NC, CEFALO RC: UNEXPLAINED ELEVATION OF MATERNAL SERUM ALPHA FETOPROTEIN.AM J OBSTET GYNECOL 1992, 165:581-6.
8. MILUNSKY A, JICK SS, BRUELL CL PREDICTIVE VALUES, RELATIVE RISKS AND OVERALL BENEFICTS OF HIGH AND LOW MATERNAL SERUM AFP SCREENIN IN SINGLETON PREGNANCIES:NEW EPIDEMIOLOGIC DATA. AM J OBSTET GYNECOL 1989; 161:291-7.
9. GONEN R, PEREZ R, DAVID M, DART H, MERKSAMER R, SHAR M: THE ASSOCIATION BEETWEN UNEXPLAINED SECOD TRIMESTER MATERNAL SERUM HCG ELEVATION AND PREGNANCY COMPLICATIONS. OBSTET GYNECOLS 1992; 80: 83-6.
10. WESTROM KD, OVEN J, BOOTS LR, DUBARD MB: ELEVATED SECOND TRIMESTER HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN LEVELS IN ASSOCIATION WITH POOR PREGNANCY OUTCOME. AM J OBSTET GYNECOL 1994; 1038-41.
11. BENN PA, HORNE D, BRIGANTI S, RADIS JF, CLIVE JM: ELEVATED SECOND TRIMESTER ALPHA FETOPROTEIN. OBSTET AND GYNECOL 1996; 87:217-22.
12. BURTON D. OUTCOME OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH UNEXPLAINED ELEVATED OR LOW LEVELS MATERNAL SERUM ALPHA FETOPROTEIN .OBSTET AND GYNECOL 1988; 72:709.
13. SEPPALA M, RUOSLAHTI E. ALPHA FETO PROTEIN MATERNAL SERUM: A NEW MARKER FOR DETECTION OF FETAL DISTRESS AND INTRAUTERINE DEATH. AM J OBSTET GYNECOL 1973; 1:478-52.

14. PHILLIPS OP, SIMPSON JL, MORGAN CD: UNEXPLAINED ELEVATED MATERNAL SERUM ALPHA FETO PROTEIN IS NOT PREDICTIVE OF ADVERSE PERINATAL OUTCOME IN URBAN POPULATION. AM J OBSTET GYNECOL 1992; 162: 978-92.
15. WALLER DK, LUSTING LS, CUNNINGHAM GC, GOLBUS MS, HOOK EB: SECOND TRIMESTER MATERNAL SERUM ALPHA FETO PROTEIN LEVELS AND THE RISK OF SUBSEQUENT FETAL DEATH. N ENG J MED 1991; 325:6-10.
16. DAVIS RO, GOLDENBERG RL, BOOTS L, ET AL: ELEVATED LEVELS OF MID TRIMESTER MATERNAL SERUM ALPHA FETOPROTEIN ARE ASSOCIATED WITH PRETERM DELIVERY BUT NOT WITH FETAL GROWTH RETARDATION. AM J OBSTET GYNECOL 1992; 167: 596-601.
17. WALD B: MATERNAL SERUM ALPHA FETO PROTEIN AND BIRTH WEIGHT. BR J OBSTET GYNECOL 1980; 87: 860-3.
- 18.
19. SANTOLAYA J, BOVEL LI, BRUTON BK. CLINICAL SIGNIFICANCE OF LOW LEVELS OF SECOND TRIMESTER MATERNAL SERUM HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN. FETAL DIAGNOSIS THER. 1994; 9: 362-6.
20. TANAKA M ET AL: FETAL GROWTH IN PATIENTS WITH ELEVATED MATERNAL SERUM HCG LEVELS. OBSTET GYNECOL 1993; 81:341-3.
21. JAUIAUX E, GULBIS B, TUNKEL S, RAMSAY B, CAMPBELL S, MEURIS S.: MATERNAL SERUM TESTING FOR ALPHA FETO PROTEIN AND HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN IN HIGH-RISK PREGNANCIES. PRENATAL DIAGNOSIS 1996; 16:1129-35.
22. HSEI TT, HUNG T, HSU JJ, SHOU WY, SU CW, HSIEH FJ.: PREDICTION OF ADVERSE PERINATAL OUTCOME BY MATERNAL SERUM SCREENING FOR DOWN SYNDROME IN ASIAN POPULATION. OBSTET GYNECOL 1997; 89:937-40.
23. ROBINSON L, GRAU P, CRANDALL B. PREGNANCY OUTCOMES AFTER INCREASING MATERNAL SERUM ALPHA-FETOPROTEIN LEVELS. OBSTET GYNECOL 1989; 74:17-20.
24. NORTON ME, BIOCHEMICAL AND ULTRASOUND SCREENING FOR CHROMOSOMAL ABNORMALITIES. SEMINARS IN PERINATOLOGY 1994; 18:256-65.
24. NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. INPER. 1998. INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA.