

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**“Determinación de los niveles de Alfa
Fetoproteína Sérica materna (AFP-SM) en el
segundo trimestre (semana 15 a 20.6) y
resultados perinatales adversos”**

T E S I S

Que para obtener el título de Especialista en

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. SERGIO ARMANDO VARELA ORTIZ

**DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS
DIRECTOR DE TESIS**

**MÉXICO, D.F.
2007**

FEBRERO



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.

AGRADECIMIENTOS:

A **Dios** por darme la oportunidad de alcanzar mis metas.

A **mis padres y hermanos** por el apoyo incondicional que siempre me brindaron y me hicieron fuerte para continuar mi camino.

A **mis maestros**, los doctores que siempre estuvieron dispuestos a compartir sus conocimientos y destrezas en beneficio de nuestra formación.

A todos **los pacientes**, que en su beneficio ayudaron a formar las bases de mi conocimiento.

A todos **mis compañeros** que representaron mi familia en estos 4 años de convivencia.

A **mis asesores** por el tiempo que me dedicaron para la realización de éste trabajo

Y muy especialmente a una persona que admiro mucho y representa mi presente y mi futuro **“mi esposa”** por estar conmigo gracias por todo.

INDICE:

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCCION | 1 |
| • Planteamiento del problema | |
| • Antecedentes, Marco teórico y conceptual. | |
| • Justificación | |
| • Objetivos | |
| • Hipótesis | |
| II. MATERIAL Y MÉTODOS | 13 |
| • Diseño del estudio | |
| • Universo del estudio | |
| • Criterios de selección | |
| • Análisis estadístico | |
| • Aspectos éticos | |
| III. RESULTADOS | 18 |
| IV. DISCUSION | 22 |
| V. CONCLUSIONES. | 24 |
| VI. BIBLIOGRAFIA | 25 |
| VII. ANEXOS | 27 |
| VII. GLOSARIO | 31 |

I. INTRODUCCIÓN

La Alfa Fetoproteína (AFP) fue descubierta en 1952 por Bergstrand y Czar, como una proteína del suero fetal que migra posterior a la albúmina utilizando la técnica de electroforesis en papel. La AFP es una glicoproteína con un peso molecular muy similar a la albúmina (67,000-70,000 daltons), sintetizada por el hígado fetal y el saco vitelino (yolk) o vesícula embrionaria. En 1963 Tarinov describe una proteína similar en suero de pacientes con tumores hepáticos, ya que la estructura de la AFP fetal es similar a la producida por las células del hepatoma y se aproxima a la constitución de aminoácidos de la albúmina. En 1963 Abelev y col. la describieron como una proteína relacionada a tumores hepáticos en ratones, que migra por electroforesis constituyendo una banda entre la albúmina y la posición alfa 1 y le denominaron "Proteína X", otras proteínas AFP-like se han encontrado en diferentes especies de mamíferos, aves y en el tiburón, esto marca evidencias de que existen sustancias precursoras que datan de más de 400 millones de años. Masopust y Kotal en 1965, desconociendo los hallazgos de Bergstrand y Czar le asignaron el nombre de "fetoproteína" y Gitlin y col. en 1966 le asignaron el término de "alfa-fetoproteína" por la relación que guardaba con la migración en la región $\alpha 1$ de la electroforesis. La función de la AFP no es completamente conocida, sin embargo el hecho que sea muy similar en su constitución a la albúmina, puede relacionarla como transportador de estrógenos o bilirrubina.

Brock y Sutcliff, en 1972, encontraron que altas concentraciones de AFP en líquido amniótico se asociaban a anencefalia y espina bífida abierta (defectos del tubo neural abierto). La mayoría de los estudios involucraron a esta proteína, anteriormente reconocida como marcador tumoral, como marcador de defectos fetales dependiente de la edad gestacional. Actualmente se ha encontrado que concentraciones anormales de AFP medidas durante el desarrollo fetal, se correlacionan con defectos estructurales congénitos, en gran parte como resultado de alteraciones genéticas o agresión teratogénica, su uso para determinar el riesgo de síndrome de Down fue reportado en un inicio por Merkantz en 1984 y confirmado por Cuckle en el mismo año.

En estudios recientes se ha reportado que concentraciones anormales de AFP durante la gestación se correlacionan con resultados perinatales adversos¹

La mayoría de las proteínas fetales pueden ser categorizadas como antígenos celulares transitorios, incluyendo tanto proteínas secretadas, como aquellas que son inherentes a la constitución celular, la AFP pertenece a las primeras, ya que es secretada a la circulación fetal con propiedades muy diferentes a otras proteínas “específicas del embrión”.²

La producción de AFP inicia a las 4 a 8 semanas de gestación, llegando a las 12 semanas a un nivel de 2-3g/l (ó mg/ml), contribuyendo por igual la producción a nivel del saco vitelino, tracto digestivo e hígado fetal, con la posterior involución del saco vitelino a las 11.5 semanas, la producción queda a cargo del tracto digestivo e hígado fetal hasta finalizar la gestación, disminuyendo gradualmente hasta niveles aproximados de 10 mg/l (ó ug/ml).³ Los niveles de AFP en líquido amniótico (AFAP) de origen urinario, son paralelos a los niveles en plasma fetal, pero aproximadamente a 200 veces su concentración.

Las concentraciones de AFAP alcanzan un máximo a las 12 semanas de gestación en niveles de 20-25mg/l, y disminuye gradualmente hasta niveles 0.2mg/ml al nacimiento. Los niveles de AFP-SM, son aproximadamente 300 veces los niveles en líquido amniótico (ó 50 000 veces los niveles en plasma fetal), alcanzando concentraciones pico aproximadamente a las 32 semanas. La ventana óptima para muestreo de AFP en suero materno se encuentra entre las 15 y 20 semanas de gestación, durante este tiempo los niveles de AFP-SM se incrementan en aproximadamente 12 a 15% por semana, y típicamente las concentraciones se encuentran entre 15 y 120 ug/L. La producción placentaria de AFP, ha sido sugerida por algunos investigadores, como Van Furth y Adinolfi.⁴ Los cuales demostraron la incorporación de aminoácidos dentro de AFP en dos de siete cultivos de placenta, así mismo otros investigadores han mostrado escasa producción de AFP en cultivos celulares de tracto gastrointestinal y riñón.⁵

Esencialmente no se ha demostrado producción significativa de AFP fuera del tracto digestivo, hígado fetal y saco vitelino. Los niveles de AFPSM pueden ser medidos tan temprano como a los 29 días posconcepción, con un pico aproximadamente a las 10 a 13 semanas, posteriormente los niveles disminuyen hasta el parto, la producción incrementa con el crecimiento del hígado fetal alrededor de las 20 semanas de gestación, permaneciendo constante hasta las 30 a 32 semanas.

La disminución observada durante el transcurso de la gestación en las concentraciones séricas fetales de AFP son debidas al crecimiento fetal, con expansión del volumen sanguíneo; a pesar de tales cambios en la concentración fetal de AFP la concentración sérica de la misma en la madre permanece estable desde la semana 20 a la 32.⁵

Observaciones en la placenta y peso fetal sugieren que más que el incremento en el volumen placentario, los cambios en la permeabilidad de la placenta son los responsables del incremento de los niveles de AFP-SM, ya que en el embarazo normal la mayor parte de la AFP sérica es derivada de la circulación fetal y no de la cavidad amniótica.⁶ La transferencia de la AFP de la circulación fetal al suero materno a través de la barrera placentaria parece ocurrir por difusión, representando el 94% del total de AFP-SM, sin embargo el transporte transmembrana de la cavidad amniótica contribuye aproximadamente con el 6%.⁷

El concepto de regulación amniótica de AFP entre el feto y el compartimiento materno ha sido demostrado por Haddow y col.⁸, comparando los niveles de AFP y albúmina dentro de la cavidad amniótica y los niveles séricos maternos de la misma, encontrando que el movimiento de AFP del líquido amniótico al compartimiento materno es proporcional al paso del albúmina al líquido amniótico, ya que altas concentraciones de albúmina dentro de la cavidad amniótica parecen relacionarse con altas concentraciones de AFP en suero materno.^{5, 7, 9.}

Existen múltiples etiologías que explican elevaciones anormales de AFP en líquido amniótico y suero materno, las cuales a su vez están explicadas por la patogénesis de cada uno de los resultados perinatales adversos. Básicamente la etiología del incremento de AFP se explica por dos rutas de transferencia (líquido amniótico y placenta), de dos compartimentos (feto y madre).

En cuanto al compartimiento fetal los factores que explican elevaciones anormales de AFP-SM son:

- a) Subestimar la edad gestacional en la muestra de suero materno, considerando que las concentraciones de AFP-SM incrementan con la edad gestacional, un valor normal a las 18 semanas de gestación puede parecer anormalmente alto si la gestación se considera de 15 semanas.
- b) Subestimar la edad gestacional en la muestra de líquido amniótico, considerando que las concentraciones de AFAP disminuyen con la edad gestacional, un valor normal a las 19 semanas de gestación puede parecer anormalmente alto si la gestación se considera de 20 semanas.
- c) Incremento en la producción endógena de la misma secundaria a gestaciones múltiples ó tumores fetales como el teratoma.

Entre los factores fetales que explican la disminución de los niveles se encuentra:

- a) Sobreestimar la edad gestacional en la muestra de suero materno, considerando que los niveles de AFP-SM incrementan con la edad gestacional, un valor normal a las 15 semanas de gestación puede parecer anormalmente bajo si la gestación se considera de 18 semanas.
- b) Subestimar la edad gestacional en la muestra de líquido amniótico, considerando que los niveles de AFAP disminuyen con la edad gestacional, un nivel normal a las 20 semanas de gestación, puede parecer anormalmente bajo si la gestación se considera de 16 semanas.

c) Trisomía 21(Síndrome de Down) y trisomía 18, en las cuales las concentraciones de AFAFP y AFP-SM disminuyen posiblemente secundaria al retardo en la maduración del hígado fetal.

d) Disminución secundaria a agenesia renal, obstrucción ureteral, oligohidramnios, muerte o daño fetal.

e) Otras causas incluyen mola hidatiforme y pseudoembarazo.

En cuanto al compartimiento de líquido amniótico los factores que explican niveles anormales de AFP-SM son: la pérdida intertegumentaria de AFP hacia el mismo secundaria a defectos del tubo neural, gastrosquisis, onfalocele, defectos congénitos de la piel, higroma quístico, síndrome de Turner, amputación congénita, síndrome de bandas amnióticas, teratoma, pérdida en la absorción gastrointestinal secundaria a atresia duodenal, atresia esofágica, hernia diafragmática congénita, fibrosis quística pulmonar y pérdida renal secundaria a nefrosis congénita de tipo Finnish.

En cuanto al compartimiento placentario los factores que explican niveles anormales de AFP-SM son: localizaciones anormales de implantación (embarazo ectópico), cambios placentarios, especialmente aquellos que incrementan la superficie vellosa o la permeabilidad placentaria, defectos de implantación que con llevan a hemorragia feto materna, preeclampsia, pobre resultado perinatal y prematurez; defectos en el tamaño o estructura endógena: incremento en el índice placenta/feto, cambios quísticos vasculares, hemangioma, isoinmunización a Rh o hidrops fetal, triploidías; iatrogénicos: biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis y muestreo de sangre fetal.

En cuanto al compartimiento materno los niveles anormales de AFP-SM, se encuentran explicados por variables biológicas propias, tales como:

a) No considerar el bajo peso materno, ya que en estas pacientes el volumen plasmático podría ser menor, ocasionando concentraciones de AFP-SM ligeramente elevadas y a la inversa ocurre con el sobrepeso y obesidad, con aumento del volumen plasmático y aumento de las concentraciones de AFP-SM.

b) Diabetes Mellitus insulino-dependiente, las cuales cursan con niveles de AFP-SM menores que las no diabéticas, a pesar del grado de control y el mayor riesgo de defectos de tubo neural.

c) Origen racial, ya que en la población negra se incrementan en aproximadamente 10% comparado con la población caucásica e hispana, y también un menor riesgo de defectos de tubo neural.

d) Enfermedades no tumorales como la hepatitis, ataxia-telangectasia, tirosinemia hereditaria, persistencia hereditaria de AFP, fibrosis quística, cáncer primario de hígado, tumor de células germinales y cáncer primario gastrointestinal¹⁰.

La medición de la concentración de AFP típicamente se realiza en unidades de masa (ejemplo: ug/L, para AFP-SM), y algunas veces en unidades internacionales (IU/ml), sin embargo, la variabilidad en los resultados del estudio depende de muchos factores que afectan las concentraciones de AFP, algunos ya referidos (la edad gestacional, origen racial, y la presencia de diabetes), así como la estandarización y precisión del mismo, lo cual nos lleva a

la necesidad de establecer “rangos normales” (rangos normales por cada semana de gestación) y utilizar una unidad que considere tales factores, para lo cual se establece el uso de los múltiplos de la mediana o MoM, ya que esta proteína no puede ser evaluada independientemente de la edad gestacional.¹¹

En cuanto al crecimiento y desarrollo fetal, tanto los niveles altos como bajos de MS-AFP han sido implicados en embarazos de alto riesgo con resultados perinatales adversos, se ha reportado que elevaciones en los niveles de AFP-SM (>2 MoM), han sido fuertemente asociados con anomalías congénitas, disfunción placentaria, pérdida fetal o perinatal, preeclampsia, bajo peso al nacimiento y parto pretermino, en comparación niveles bajos de AFP-SM (<0.5 MoM) que han sido claramente relacionados con pérdida fetal, anomalías cromosómicas (particularmente trisomías 13,18 y 21), restricción en el crecimiento intrauterino e infantes pequeños para la edad gestacional y niveles extremadamente bajos < 0.1 MoM, se han relacionado con macrosomía fetal¹.

Aproximadamente 3 a 4% de los embarazos en el segundo trimestre se han asociado con elevaciones de la AFP-SM > 2 MoM, considerando que el 60% se explica por un cálculo incorrecto de la edad gestacional, gestaciones múltiples y anomalías estructurales en el feto, el 40% restante permanece inexplicable a pesar de la vigilancia con ultrasonografía o amniocentesis sin encontrar alteraciones en la medición de AFP en líquido amniótico o en el cariotipo, lo cual ha sido relacionado con resultados perinatales adversos.¹²

En 1993, Kupferminc y col., demostraron una asociación significativa entre la elevación de AFP-SM definida como >2.5 MoM para la edad gestacional y el riesgo de presentar placenta acreta, increta y percreta, esto asociado a hemorragia y riesgo de cesárea histerectomía¹³.

En 1994, Brazzol W.F y col., evaluaron el riesgo de resultados perinatales adversos en 2764 pacientes obstétricas con elevaciones inexplicables de AFP-SM >2 MoM, comparado con pacientes similares con valores normales, encontrando resultados perinatales adversos en 33 de 57 (58%) en pacientes con AFP-SM elevada, comparado con 163 de 719 (23%) en el grupo control, encontrando diferencias estadísticamente significativas para desprendimiento prematuro de placenta ($p < 0.025$), RCIU ($p < 0.025$), óbito en >20 semanas de gestación ($p < 0.001$), sin encontrar diferencias en cuanto a ruptura prematura de membranas, parto pretermino, aborto, o malformaciones congénitas¹⁴.

En 1995, Grether P y col., evaluaron la utilidad de la determinación de AFP-SM durante el segundo trimestre de la gestación para identificar embarazos con riesgo aumentado para una gran variedad de padecimientos fetales y propios de la gestación, especialmente defectos de cierre del tubo neural y de la pared abdominal, estudiaron 120 mujeres embarazadas, encontrando que de las 15 pacientes con AFP-SM elevada 2 tuvieron un hijo con malformaciones congénitas(trisomía 18 con mielomeningocele y otro con onfalocele), de las dos pacientes con AFP-SM baja una correspondió a huevo muerto retenido¹⁵. Simpson JL y col., estudiaron a 650 mujeres con embarazo simple sin defectos de tubo neural, con medición en el segundo y tercer trimestre de SM-AFP, evaluando el resultado perinatal adverso, encontrando que elevaciones >2

MoM en el segundo trimestre se relacionaban significativamente con ruptura prematura de membranas OR 10.4 IC95%(3.6-29.4), parto pretermino OR 3.5 IC95%(1.4-8.7) y bajo peso al nacimiento OR 2.6 IC95%(1.1-5.8), sin encontrar asociación significativa con la medición en el tercer trimestre.¹⁶

En 1997, Waller DK y col., estudiaron la asociación entre AFP-SM y parto pretermino, recién nacido pequeño para la edad gestacional, preeclampsia y complicaciones placentarias, evaluando 58,008 pacientes midiendo concentraciones de AFP-SM entre la semana 15 a 19 de gestación, encontrando en comparación con controles incremento significativo de riesgo de parto pretermino ($p < 0.01$) con mediciones de AFP-SM >2 MoM en 24.3% de las pacientes vs 3.8% con concentraciones bajas ≤ 0.81 MoM, OR de 8.7 IC 95%(7.1 a 10.7), se encontraron similares mediciones para riesgo de preeclampsia y anomalías placentarias, se encontró poca relación entre los niveles de AFP-SM y la presencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional¹⁷. Hernández LH y col., relacionaron los niveles bajos de AFP – SM, como indicador de riesgo perinatal, estudiando un grupo de 127 mujeres entre las semanas 16 y 19 de gestación, con niveles bajos de AFP entre 0 y 0.99mm contra un grupo control de 127 mujeres con valores de AFP SM normales entre 1-1.9mm, encontrando que las pacientes con cifras bajas de AFP presentaron un mayor porcentaje de complicaciones durante la gestación (48.8%), que las que tenían valores normales(18.1%), entre las complicaciones más importantes durante el embarazo se considero, bajo peso, obesidad, hipertensión arterial, amenaza de parto pretermino, placenta previa, restricción en el crecimiento intrauterino, anemia y sangrado, encontrando que la presencia de amenaza de parto pretermino y anemia fueron significativamente mayores en el grupo de estudio, en cuanto a las complicaciones durante el parto fue mayor en el grupo de estudio 33.9 vs 19.7%, encontrando que los eventos adversos más frecuentes fueron sufrimiento fetal agudo, ruptura prematura de membranas, enfermedad funicular (circular de cordón a cuello), se reportó riesgo relativo significativo para eventos perinatales adversos como mortalidad perinatal RR 4.76 IC (1.01-22.5), parto pretermino RR 4.43 IC(1.44-13.6), bajo peso del producto 3.56 IC (1.37-9.21).¹¹. Pahal y col.,¹⁸ estudiaron la asociación entre elevaciones de AFP-SM y resultado perinatal adverso encontrando que para concentraciones >2.5 MoM un incremento del riesgo preeclampsia, con un RR de 2.8 con IC 95% (1.1-7), para HELLP un RR de 11 con IC 95% (3.0-47), RN pequeño para la edad gestacional RR de 3.2 IC (2.4-4.1), parto pretermino un RR de 8.7 con IC95% (7.1-10.7). Cho S. y col.,¹⁹ estudiaron el resultado del embarazo en 520 mujeres con elevaciones inexplicadas de AFP-MS >2.5 MoM, comparada con controles pareados por edad gestacional al momento del estudio, edad materna y diabetes, estilo de vida, país de residencia y estado socioeconómico, encontrando 139 pacientes con elevaciones inexplicadas de AFP-SM ≥ 2.5 MoM, edad gestacional al parto de 37.2 +/- 3.8 semanas con peso de 2964 +/-843 grs en el grupo de estudio vs grupo control 39.1+/- 1.6 sdg con un peso de 3322+/- 484grs, se encontró diferencia estadísticamente significativa para presentar resultados perinatales adversos en el grupo de estudio tales como pérdida fetal, parto pretermino, restricción en el crecimiento intrauterino y pequeño para la edad gestacional, sin encontrar diferencia significativa para desordenes hipertensivos, oligohidramnios, diabetes gestacional y cesárea programada; en el grupo de

pacientes con elevaciones de AFP-SM ≥ 4 MoM se confirmaron los mismos hallazgos en cuanto a efectos perinatales adversos.

En 1999, Yaron y col., estudiaron las elevaciones de tres marcadores, Alfa fetoproteína, gonadotropina corionica humana y estriol (AFP, HGC, estriol) con el resultado perinatal adverso en 60,040 pacientes, encontrando que para elevaciones de AFP-SM ≥ 2.5 MoM asociación significativa para riesgo de hipertensión OR 1.6 IC 95% (1.3-2.1), aborto con OR de 10.1 IC95% (7.5-13.3), parto pretérmino OR 1.8 IC95% (1.3-2.3), restricción en el crecimiento intrauterino OR de 2.5 IC 95% (1.8-2.9), muerte fetal intrauterina OR de 5.3 IC 95% (3.8-7.5), oligohidramnios OR de 3.3 IC95%(2.2-4.9), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera OR de 2.3 IC95%(1.1-4.9).²⁰ Rijn MV. Y col., determinaron la relación entre resultados perinatales adversos con elevaciones de AFP-SM y niveles de hGC en mujeres con embarazos con fetos sin anomalías cromosómicas ni alteraciones de tubo neural, el estudio evaluó 2 grupos de pacientes con elevaciones anormales de ambos marcadores y embarazo de alto riesgo, 83 vs 62 mujeres control , con resultado significativo para resultados perinatales adversos en general RR de 3.1 IC95% (2.5-3.7), muerte fetal RR 11 IC95%(5.8-19), hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, Síndrome de HELLP RR de 2.5 IC95% (1.8-3.7), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera RR de 8.4 IC 95% (3.5-20), placenta previa RR de 7.1 IC 95% (2.1-24), parto pretermino antes de 34 semanas RR 3.5 IC95% (2.0-6.3), recién nacido con bajo peso para la edad gestacional RR 4.4 IC95%(2.2-8.9), complicaciones en el tercer estadio del parto RR 2.8 IC (1.7-4.8), los cuales se asociaron significativamente más a embarazos de bajo riesgo con valores séricos incrementados que en mujeres con valores normales sin factores de riesgo preexistentes, no se encontró incremento significativo de resultados perinatales adversos en mujeres con valores elevados y embarazos de alto riesgo comparado con mujeres con valores normales y embarazos de alto riesgo, concluyendo que en mujeres de bajo riesgo, la elevaciones anormales de AFP-SM o hGC son predictivos de resultados perinatales adversos.²¹

En el 2001, Krause TG y col., determinaron el riesgo de resultados perinatales adversos, según el nivel de AFP-SM determinada en el segundo trimestre del embarazo, estudiando 77, 149 embarazos con determinación de AFP entre la semana 15 a 20 de gestación, resultando 638 embarazos en aborto, 289 óbitos y 437 muertes neonatales, comparando mujeres con niveles de AFP-SM normales, 0.75-1.24 MoM , aquellas con niveles de AFP-MS ≥ 2.5 MoM tuvieron un riesgo incrementado de aborto espontáneo RR de 12.5 IC 95% (9.7-16.1), parto pretermino RR 4.8 IC 95% (4.1-5.5), pequeño para la edad gestacional RR 2.8 IC 95% (2.4-3.2), bajo peso al nacimiento RR 5.8 IC95%(5.0-6.6), muerte antes del primer año RR 1.9 IC 95% (1.2-2.8), mujeres con niveles de AFP-SM < 0.25 MoM tuvieron un riesgo incrementado de aborto espontáneo RR 15.1 IC 95% (9.3-24.8), parto pretérmino RR 2.2 IC95% (1.3-3.8), óbito RR 4.0 IC 95% (1.0-16) y niveles < 0.5 MoM se correlacionaron con riesgo incrementado para muerte infantil en el primer año de vida RR de 1.9 IC 95%(1.2-3.0), concluyendo que las elevaciones extremas de AFP-SM en el segundo trimestre incrementan los riesgos fetales y de muerte infantil.²²

En el 2002, Ahumet A. y col., determinaron la relación entre muy bajos niveles de AFP-SM y complicaciones obstétricas y neonatales, estudiando 84,909 mujeres de las cuales 178 mujeres (0.21%) presentaron niveles de AFP muy bajos < 0.25 MoM, entre la semana 15 y 24 de gestación, se encontró asociación con aborto en 67 mujeres, aneuploidia fetal y serias malformaciones en 12, las 97 mujeres restantes presentaron muy bajo nivel de AFP-SM inexplicable.²³

En el 2003, Chandra S. y col., determinaron el riesgo de efectos perinatales adversos en mujeres con elevaciones inexplicadas de AFP-SM y/o hGC, estudiaron 14,374 mujeres, de las cuales 5789 fueron embarazos de alto riesgo, considerando niveles elevados de ambas como mayores a 2MoM, encontrando que excepto para desprendimiento prematuro de placenta normoinsera elevaciones inexplicables de AFP y hGC, fueron independientemente asociadas con resultados perinatales adversos tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo, y niveles elevados en ambas se relacionaron con desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI) únicamente en pacientes de bajo riesgo, considerando todas las pacientes con elevaciones de AFP-SM se encontró un riesgo significativo para Hipertensión inducida por el embarazo de 1.44 IC95%(1.06-1.95), DPPNI RR de 3.51 IC95%(1.92-6.41), RCIU RR de 3.08 IC 95%(1.99-4.77), muerte fetal 9.06 IC95%(4.63-17.73), parto pretérmino médicamente inducido RR 4.54 IC95%(2.53-8.16), parto pretérmino/ ruptura prematura de membranas RR 3.57 (2.68-4.76).²⁴

En el 2003, Lepage N y col., compararon los niveles de AFP-SM y hGC con las complicaciones obstétricas en embarazos simples y gemelares, estudiaron un grupo de 564 mujeres con embarazos simples con elevaciones de hGC ≥ 4 MoM, y niveles de AFP-SM < 2 MoM, pareados con 1692 sujetos control, una segunda parte del estudio comprendió 93 embarazos gemelares con niveles de hGC ≥ 5.0 MoM y AFP < 4.0 MoM contra un grupo control de 1496 pacientes, y la parte final incluyo 25 mujeres con elevaciones de hGC > 10 MoM, encontrando riesgo significativo para el primer grupo en cuanto a hipertensión inducida por el embarazo con un OR de 2.64 IC95%(1.77-3.91), pequeño para la edad gestacional OR 3.48 IC95%(1.94-6.28), parto pretermino OR 2.44 IC95%(1.70 a 3.51), aborto OR 4.76 IC95%(1.91-12.56), y resultados obstétricos adversos en general OR 2.38 IC95%(1.84-3.08), para el segundo grupo riesgo significativo para parto pretérmino OR de 1.64 IC 95%(1.05-2.56), aborto OR 7.09 IC95%(1.16-31.62) y resultado obstétrico adverso en general OR de 1.98 IC95%(1.23-3.26), en tercer grupo únicamente se encontró un caso de mola hidatiforme.²⁵

En el 2004, Ilagan JG. y col., realizaron un estudio para determinar si marcadores múltiples tales como HGC, estriol conjugado (uE3), AFP-SM, son asociados con resultados perinatales adversos en caso de embarazos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), los casos fueron comparados con controles con elevaciones de marcadores séricos anormales y resultados perinatales adversos, incluyendo resultados perinatales como síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular y mortalidad perinatal, encontrando que de 261 embarazos con RCIU, 39 (16%)

tuvieron al menos 1 efecto perinatal adverso, la elevación de HGC fue significativamente asociada con resultados perinatales adversos OR de 2.6 IC 95%(1.1-6.4), el nivel bajo de uE3 fue asociado significativamente con resultados perinatales adversos, OR 5.5 IC 95%(2.2-14), y la asociación entre elevaciones de AFP-SM y resultados perinatales adversos no fue estadísticamente significativa OR de 1.6 IC95%(0.6-4.6), concluyendo la utilidad de ambos marcadores tanto de HGC y uE3 para la vigilancia de embarazos con RCIU por su mayor asociación a resultados perinatales adversos.²⁶ Smith GC., estudio la relación entre los niveles de AFP-SM y el riesgo de síndrome de muerte infantil súbita (SMSI), encontrando que de 214,532 recién nacidos, hubo 114 casos de SMSI, con una incidencia de 2.7 x 10,000 nacidos en mujeres con niveles de AFP-SM menores al quinto percentil para la edad gestacional, y de 7.5 x 10,000 para mujeres por arriba del quinto percentil, tomado en cuenta niveles por debajo del quinto percentil los odds ratios calculados son 1.7 IC95%(0.8-3.5) y 1.8 IC95%(0.9-3.7), 2.5 IC95%(1.3-4.8) y 2.8 IC95%(1.4 - 5.4) respectivamente, concluyendo que el riesgo de SMSI varía inversamente al percentil AFP-SM al nacimiento y edad gestacional al momento de parto, OR 1.7 IC95%(0.8-3.5) y 1.7 IC95%(0.8-3.5), 2.2 IC95%(1.1-4.4) y 2.2 IC95%(1.1 -4.3) respectivamente, concluyendo que existe una relación directa entre los niveles de AFP-SM medidos en el segundo trimestre y el riesgo de SMSI, lo cual puede ser mediado en parte por el crecimiento fetal y parto pretermino.²⁷

En el 2005, Huan T y col., propusieron un estudio para investigar la relación entre riesgo de pérdida fetal espontánea y riesgo estimado para síndrome de Dawn, trisomía 18 y defectos de cierre de tubo neural, asignado por la determinación del triples marcador sérico (AFP-SM- uE3- HGC) en el segundo trimestre del embarazo, el estudio incluyó 264 653 mujeres entre la semana 15 a 20 de gestación, encontrando un incremento en el riesgo de pérdida fetal en mujeres con riesgo ≥ 1 en 1110 para trisomía 18 ó defectos de tubo neural y ≥ 1 en 130 para Síndrome de Dawn, concluyendo que el riesgo de pérdida fetal se encuentra marcadamente aumentado, en mujeres con riesgo alto para trisomía 18, defectos de tubo neural y Síndrome de Dawn, asignado por el triple marcador sérico.²⁸ Duggoff L. y col., determinaron en el segundo trimestre del embarazo los niveles de AFP-SM, hGC y uE3 e inhibina A, como predictores de resultados perinatales adversos, análisis basado en el estudio de 33 145 pacientes encontrando en caso particular de los valores de AFP-SM ≥ 2 MoM resultados estadísticamente significativos en cuanto a la predicción de bajo peso al nacimiento por debajo del 5to percentil RR 2.49 IC95%(1.82-3.4), bajo peso al nacimiento menor a la décimo percentil RR 1.65 IC95%(1.28-2.12), pérdida fetal ≤ 24 semanas RR 3.63 IC95%(1.81-7.27), sin encontrar resultados estadísticamente significativos en cuanto a parto pretermino, preeclampsia o daño fetal en mayores de 24 semanas.²⁹

En el 2006, Gordon C. y col., determinaron la asociación entre resultados perinatales adversos y valores anormales de AFP-SM y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), realizaron un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico en 8,483 mujeres, encontrando que mujeres con bajo nivel de PAPP-A (definido como menor al 5% del valor esperado para la edad gestacional o ≤ 0.4 MoM), no fueron asociadas con valores elevados de AFP-

SM, comparando mujeres con PAPP-A y AFP-SM normales, el OR para recién nacidos pequeños para la edad gestacional para mujeres con AFP-SM elevada $>1.7\text{MoM}$ fue de 0.9 IC95% (0.5-1.6), para mujeres con valores bajos de PAPP-A OR 2.8 IC 95%(2.0-4.0), para mujeres con ambos tanto elevación de AFP, y bajos niveles de PAPP-A, OR 8.5 IC95%(3.6-20), incremento significativo del riesgo de parto pretermino para mujeres con AFP-SM elevadas OR 1.8 IC95%(1.3-2.7), para mujeres con valores bajos de PAPP-A, OR 1.9 IC95% (1.3-2.7), y mujeres con valores bajos de PAPP-A y elevaciones de AFP OR 9.9 IC95% (4.4-22), no se encontró una relación similar en cuanto al riesgo de óbito, en las mujeres con la combinación de bajos niveles de PAPP-A y altos niveles de AFP-SM, incrementando el riesgo de bajo peso al nacimiento, OR 32.1 IC95% (15.9-52.4), en conclusión bajos niveles maternos de PAPP-A entre las 10 y 14 semanas de gestación y altos niveles de AFP entre las 15-21 semanas de gestación son fuertemente asociados con resultados perinatales adversos.³⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existe relación entre los niveles de AFP-SM determinada durante el segundo trimestre de la gestación semana 15 a 20.6 y resultados perinatales (obstétricos y neonatales) adversos?

JUSTIFICACIÓN

Desde la introducción de la evaluación de los niveles de alfa fetoproteína en suero materno (AFP-SM) en Gran Bretaña en 1970, se ha generalizado el uso de esta determinación y su aplicación en el resto del mundo. El crecimiento y desarrollo fetal se ha asociado tanto a niveles altos como bajos de AFP-SM, los cuales se han relacionado en embarazos de alto riesgo con resultados perinatales adversos. Se ha reportado que elevaciones en los niveles de AFP-SM han correlacionado fuertemente con anomalías congénitas donde se pierde la continuidad corporal, disfunción placentaria, pérdida fetal o perinatal, preeclampsia, bajo peso al nacimiento y parto prematuro, en comparación con niveles bajos de AFP-SM que han sido claramente relacionados con pérdida fetal, anomalías cromosómicas (particularmente trisomías 13,18 y 21), restricción en el crecimiento intrauterino e infantes pequeños para la edad gestacional y niveles extremadamente bajos relacionados con macrosomía fetal o pérdida gestacional.

Cada año, surgen nuevas etiologías que explican las elevaciones anormales de AFP-SM, la determinación de esta puede ser una herramienta primaria en el manejo de pacientes obstétricas, para conocer y en algunos casos modificar el riesgo de resultados perinatales adversos.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

1.-Evaluar los resultados perinatales (obstétricos y neonatales), y su relación con los niveles de AFP-SM determinada durante el segundo trimestre de la gestación semana 15 a 20.6.

Objetivos específicos.

1.-Conocer la proporción de resultados obstétricos y su relación con niveles de AFP-SM por semana de gestación al momento de la resolución, vía de resolución del embarazo, pérdidas de la gestación, muerte perinatal, preeclampsia, ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, parto pretérmino, restricción en el crecimiento intrauterino, abrupto y acretismo placentario.

2.-Determinar la proporción de resultados neonatales y su relación con niveles de AFP-SM por peso al nacimiento, Apgar, presencia de defectos congénitos aislados o múltiples, cromosomopatías y muerte perinatal-neonatal.

3.-Determinar los valores normales de AFP en suero materno (AFP-SM) por semana de gestación de 15 - 20.6, utilizando las medianas de los valores de la población estudiada, de acuerdo a la edad gestacional.

4.-Correlacionar los resultados perinatales, de acuerdo a la determinación baja, normal o alta de los niveles de AFP-SM en el segundo trimestre.

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

La determinación de la concentración de AFP en suero materno, podría proporcionar información predictiva sobre complicaciones materno-fetales en pacientes mexicanas.

Hipótesis alterna

Los niveles anormalmente altos o bajos de AFP-SM medidos en el segundo trimestre del embarazo, se asocian con riesgo de presentar eventos perinatales adversos en pacientes mexicanas.

Hipótesis nula

No existe relación entre los niveles de AFP-SM medida en el segundo trimestre del embarazo y el riesgo de presentar eventos perinatales adversos en pacientes mexicanas.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Observacional - Piloto

TIPO DE DISEÑO: Estudio de cohorte.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO: Longitudinal, Descriptivo, Comparativo, analítico.

UNIVERSO DEL ESTUDIO.

Todas las pacientes que ingresen a control prenatal al INPer IER, con una edad gestacional de 15 a 20.6 semanas, en el periodo comprendido de Enero del 2006 a febrero del 2006.

UNIDADES DE OBSERVACION.

Las pacientes que ingresan a control prenatal en la semana 15 a 20.6, se les realizara determinación en suero de alfa feto proteína, una vez su aceptación y consentimiento a participar en el estudio, para ser evaluadas al ingreso con determinación de AFP-SM en el laboratorio central, posteriormente se realizara la búsqueda en expedientes médicos a la resolución del embarazo de resultados perinatales.

MUESTREO:

No probabilístico de casos consecutivos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

No necesario.

METODO DE MUESTREO Y ANALISIS DE LA MUESTRA.

Obtención de la muestra biológica

Se identifica a las pacientes que cumplen con los requisitos de inclusión para el estudio y se llena la hoja de registro de datos (anexo), obteniendo la firma de autorización en la hoja consentimiento informado (anexo), aceptando la paciente, se obtiene una muestra de sangre venosa periférica del pliegue del codo con jeringa plastipack de 5ml y se toman 4ml, la cual se deposita en tubo de colección vacutainer de tapón rojo (sin anticoagulante) y se lleva a laboratorio central, donde se deja por espacio de 15 a 20 minutos y posteriormente se centrifuga para extraer el suero, el cual se guarda en tubo ependorff y se congela a -30 grados centígrados. El análisis del suero se lleva a cabo por el método de electroquimioluminiscencia, "ECLIA", utilizando el equipo Elicsys 1010, marca Roche, con fundamento en el test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de alfa feto proteína en suero, con técnica de sándwich, con duración total de 18min.

Unidades de concentración de AFP-SM

La técnica para medir la concentración de AFP es en unidades de masa (microgramos por litro, $\mu\text{g/L}$) y en algunas ocasiones en unidades internacionales (IU/L), sin embargo muchos factores pueden afectar la concentración de AFP, como son:

- Edad gestacional.
- Origen racial.
- Diabetes tipo 1
- Edad materna.
- Peso materno.
- Embarazo simple o gemelar doble.

Así como la estandarización de la técnica y que la unidad de concentración que se emplea en estos casos es el múltiplo de la mediana o MoM.

El valor de la mediana, es definido como el valor que divide la población a la mitad.

Cálculo de la concentración de AFP-SM

La concentración de AFP varía en los pacientes por la edad gestacional, tanto en suero materno, como el líquido amniótico. Es fundamental y crítico conocer la edad gestacional de la paciente, en razón de determinar si la concentración de AFP es no esperada. La edad gestacional puede ser expresada en días ó en semanas completas. Para calcular los valores de la mediana, se requiere de un mínimo de 100 muestras por semana, las cuales ya se tienen en el programa (17,650), la ecuación utilizada para la regresión de la mediana en suero materno ó en líquido amniótico es:

$$\text{Mediana} = 10^{\text{[intercept + slope } \times (\text{GA} / 7)]}$$

Donde GA = edad gestacional en semanas.

Corrección y cálculo de las medianas, con el valor de MoM.

Los valores MoM se obtienen del valor de la concentración de AFP entre la mediana seleccionada por edad gestacional, raza y estado de diabetes tipo 1, obtenida por la siguiente ecuación:

AFP (expresada en unidades por volumen)

$$\text{MoM} = \frac{\text{AFP (expresada en unidades por volumen)}}{\text{Mediana (tipo muestra, semana) } \times \text{raza} \times \text{DMID}}$$

Mediana (tipo muestra, semana) x raza x DMID.

Donde:

AFP: concentración de AFP en la muestra.

Mediana: es el valor de la mediana expresado en las mismas unidades que la muestra.

Tipo muestra: en suero ó líquido amniótico.

Semana: la edad gestacional expresada en días ó semanas completas.

Raza: es la media del factor de corrección para el origen racial de la paciente.

DMID: es la mediana del factor de corrección para pacientes con diabetes mellitus insulina dependiente (tipo 1).

Es conocido que poblaciones de raza negra tienen concentraciones mayores de AFP en suero (y probablemente en líquido amniótico), en contraste paciente con DMID, tienen medianas de concentración de AFP menores que las correspondientes a poblaciones no diabéticas.

Las medianas de concentración de AFP en asiáticos, orientales e hispanos, no tienen diferencia significativa con la población caucásica cuando la mediana es corregida por el peso materno.

Los resultados de la cuantificación directa se manejarán con el método estadístico de shi cuadrada para determinar concentraciones y medias por semana de gestación y se integraran al programa AFP Expert para la integración de variables como son: edad materna, peso, raza, número de embarazo, edad gestacional y concentraciones en UI/L de AFP, para obtención de MoM, considerando valores normales con un corte de 2.00 MoM límite superior y 0.5 MoM límite inferior.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión

1.-Todas las pacientes que acudan a apertura de expediente al INPerIER entre la semana 15 a 20.6 de la gestación.

2.- Pacientes con embarazo de 15 a 20.6 semanas con ultrasonido anormal, con vitalidad.

3.- Pacientes con embarazos único, viable al ingreso a control prenatal.

4.-Pacientes que acepten el estudio después de leer la carta de información y aceptación de consentimiento.

Criterios de exclusión

1.- Pacientes con embarazos múltiples.

2.- Pacientes con menos de 15 SDG o más de 20.6 por FUM o USG.

3.- Pacientes con alteraciones estructurales fetales al ingreso a control prenatal.

4.-Pacientes que no acepten participar en el estudio.

5.-Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de eliminación

- 1.- Muestra de suero inadecuada
- 2.- Error en la edad gestacional por USG que salga de los parámetros indicados
- 3.- Pacientes que no resuelvan la gestación dentro del Instituto o se den de baja del mismo durante el control prenatal.

Descripción del estudio

Existen marcadores como la AFP en suero materno y líquido amniótico que orientan en base a su concentración acerca de alteraciones fetales ó maternas durante la gestación, por lo que la indicación de cuantificar AFP en sangre materna podría ser una prueba de tamizaje para ser utilizada universalmente, permitiendo identificar en embarazos tempranos el riesgo de resultados perinatales adversos; para lo cual se realizara en el INPerIER este estudio con la finalidad de encontrar relación entre los niveles de AFP-SM y el desenlace perinatal, a través de la cuantificación de AFP en suero materno entre la semana 15 y 20.6 del embarazo, dándole seguimiento hasta su resolución, registrando eventos que puedan relacionarse con valores anormales de AFPSM. La determinación de AFPSM, se lleva acabo por electroquimioluminiscencia en laboratorio central, con el equipo Elicsys 1010, marca Roche, con fundamento en el test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de alfa feto proteína en suero, con técnica de sándwich, con duración total de 18min, que determina concentraciones en unidades de masa (UI/L) y se analizara en el programa AFP Expert para el cálculo de concentraciones en unidades MoM.

ANALISIS ESTADISTICO PROPUESTO.

Se realizará un análisis estadístico con el Windows SPSS 10, con estadística descriptiva, tabular, gráfica para obtener las frecuencias de todas las variables, sus medidas de tendencia central(\bar{X} , mediana, moda) , dispersión(rango, desviación media y desviación estándar) , así como valorar a través de estadística inferencial como: T de student , X^2 y ANOVA para la significancia de los resultados perinatales adversos.

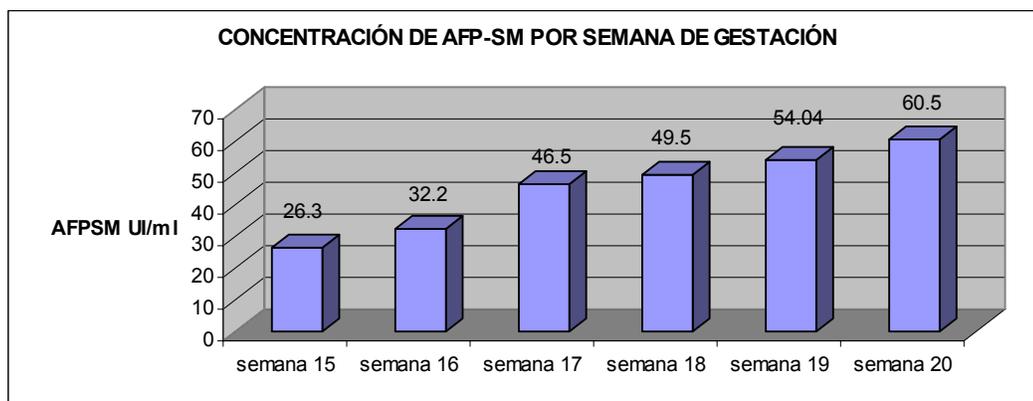
ASPECTOS ETICOS.

Esta investigación se ajusta a las normas éticas internacionales, a la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki.

III. RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio 188 pacientes entre la semana 15 y 20.6, a las cuales se les tomo AFP-SM, con seguimiento hasta la resolución de la gestación, 11 pacientes el 5.8%, se eliminaron del estudio por no resolver la gestación en el INPerIER, por lo que finalmente se analizaron 177 pacientes, encontrando por semana de gestación una media del nivel de AFP para la semana 15 de 26.3 UI/ml, semana 16 de 32.2 UI/ml, semana 17 de 46.5 UI/ml, semana 18 de 49.5 UI/ml, semana 19 de 54.04 UI/ml y semana 20 de 60.5 UI/ml.

Gráfica No. 1



Gráfica No. 1. Representa las concentraciones de AFP-SM en UI/ml por semana de gestación.

Posteriormente se calcularon los múltiplos de la mediana para la edad gestacional, considerando 3 grupos, como niveles bajos menor a 0.5 MoM, niveles altos mayores a 2 MoM y normales entre 0.5 y 2.0 MoM, encontrando que 157 pacientes el 83.5% cayeron dentro de niveles normales, 14 pacientes el 7.44% con niveles bajos y 6 pacientes 3.19% con niveles altos. Las características generales de la población se presentan en la siguiente

Tabla No. 1

| GRUPOS AFP MoM | EDAD MATERNA \bar{X} (rango) | EDAD GESTACIONAL \bar{X} (rango) | PRIMIGESTA (%) | PESO Kg \bar{X} | TALLA Mts. \bar{X} | AFP-SM UI/ml \bar{X} | MOM \bar{X} |
|----------------------|---------------------------------------|--|-------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------|
| <0.5 n=14 | 28.8años (15-39) | 16.4 (15.1-20.3) | 21.4 | 63 | 1.55 | 16.21 | 0.38 |
| 0.5-2.0 n=157 | 28.3 (13-44) | 17.6 (15-20.6) | 33.1 | 66.6 | 1.55 | 44.88 | 0.86 |
| >2.0 n=6. | 33.6 (13-44) | 18.3 (17.3-20) | 33.3 | 77.15 | 1.52 | 105.65 | 2.39 |

Tabla No. 1 Reporta los tres grupos de estudios en relación a MoM en relación a edad materna, gestacional, paridad, peso, talla, concentración de AFP-SM y Media de MoM.

En lo que respecta a resultados perinatales adversos, en pacientes con niveles de AFP dentro de parámetros normales (0.5-2.0 MoM), de las 157 pacientes, 2 pacientes presentaron aborto, 3 parto inmaduro, 19 amenaza de parto pretérmino, 25 parto pretérmino, 37 ruptura prematura de membranas, 14 preeclampsia, 3 desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), 3 acretismo placentario, 20 Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), 12 macrosomía fetal, un caso de sufrimiento fetal agudo, 9 productos con malformaciones (un caso de persistencia de conducto arterioso y diastasis de rectos, 4 displasias de cadera, un hidrocelele bilateral, un caso de Microtia Atresia tipo III, una con diastasis de rectos y una con persistencia de conducto arterioso y secuestro pulmonar derecho), 3 pacientes con trisomía 21, 5 muertes perinatales (2 obitos, 2 productos inmaduros y un producto posparto pretermino) y 17 casos con diabetes gestacional ^{Tabla No. 2}

De las 14 pacientes con niveles bajos de AFP-SM (<0.5MoM), 7 de ellos presentaron complicación, sin embargo se repiten en dos casos resultados adversos ^{Tabla No.2} lo cual genera 9 reportes, un caso de aborto, 4 casos de amenaza de parto pretermino, 2 casos de RPM, 1 caso de preeclampsia, 1 caso de diabetes gestacional, y 2 casos con desenlace normal sin complicaciones maternas o fetales, comparado con pacientes con niveles normales lo que dá un total de 7 casos se encontró lo siguiente: ^{Tabla No. 2}

| RESULTADO PERINATAL | AFP < 5MoM | AFP 0.5-2.0 MoM | χ^2 | P | OR | IC 95% |
|---------------------|------------|-----------------|----------|-------|-------|------------|
| ABORTO | 1 (7.14%) | 2 (1.26%) | 0.292 | 0.589 | 5.962 | 0.50-70.2 |
| PARTO INMADURO | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.389 | 0.533 | 1.522 | 0.075-30.9 |
| AMENAZA DE PARTO | 4 (28.5%) | 19 (12.1%) | 1.747 | 0.186 | 2.905 | 0.828-10.1 |
| PRETERMINO | 0 (0%) | 25 (15.9%) | 0.899 | 0.343 | 0.179 | 0.010-3.1 |
| RUPTURA | | | | | | |
| PREMATURA DE | | | | | | |
| MEMBRANAS | 2 (14.2%) | 37 (23.5%) | 0.212 | 0.645 | 0.541 | 0.116-2.5 |
| PREECLAMPSIA | 1 (7.14) | 14 (8.91%) | 0.072 | 0.789 | 0.789 | 0.096-6.4 |
| DPPNI | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.389 | 0.533 | 1.522 | 0.075-30.9 |
| ACRETISMO | | | | | | |
| PLACENTARIO | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.389 | 0.533 | 1.522 | 0.075-30.9 |
| RCIU | 0 (0%) | 20 (12.7%) | 0.461 | 0.497 | 0.231 | 0.013-4.0 |
| MACROSOMIA | 0 (0%) | 12 (7.64%) | 0.072 | 0.789 | 0.346 | 0.019-6.1 |
| SFA | 0 (0%) | 1 (0.63%) | 0.192 | 0.661 | 3.598 | 0.140-92.3 |
| MALFORMACIONES. | 0 (0%) | 9 (5.7%) | 0.024 | 0.878 | 0.539 | 0.030-9.7 |
| TRISOMIAS | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.389 | 0.533 | 1.522 | 0.075-30.9 |
| MUERTE PERINATAL | 0 (0%) | 5 (3.18%) | 0.502 | 0.479 | 0.956 | 0.050-18.1 |
| DIABETES | | | | | | |
| GESTACIONAL | 1 (7.14%) | 17 (10.8%) | 0.001 | 0.981 | 0.633 | 0.078-5.1 |

Tabla No. 2 Reporta resultados perinatales adversos en relación a niveles < 0.5 MoM comparados con AFP de 0.5 a 2.0 MoM

En lo que respecta a resultados perinatales adversos, en pacientes con niveles altos de AFP-SM mayores a 2.0 MoM, siendo un total de 6 pacientes, 2 casos de parto pretermino, 2 casos de ruptura prematura de membranas, 2 casos de preeclampsia, un caso de restricción del crecimiento intrauterino, un producto macrosómico, un producto con malformación (apéndices preauriculares y polidactilia) y un caso de diabetes gestacional, donde a cuatro de estos seis pacientes se les presento más de un evento adverso, comparado con pacientes con niveles normales se encontró lo siguiente ^{Tabla No. 3 :}

| RESULTADO PERINATAL | AFP >2.0MoM | AFP 0.5-2.0 MoM | X ² | p | OR | IC 95% |
|-------------------------------------|-------------|-----------------|----------------|-------|-------|------------|
| ABORTO | 0 (0%) | 2 (1.26%) | 0.135 | 0.713 | 4.785 | 0.20-110.1 |
| PARTO INMADURO | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.182 | 0.67 | 3.396 | 0.158-72.8 |
| AMENAZA DE PARTO PRETERMINO. | 0 (0%) | 19 (12.1%) | 0.032 | 0.858 | 0.546 | 0.030-10.0 |
| PARTO PRETERMINO RUPTURA | 2 (33.3%) | 25 (15.9%) | 0.321 | 0.571 | 2.64 | 0.459-15.1 |
| PREMATURA M. | 2 (33.3%) | 37 (23.5%) | 0.004 | 0.95 | 1.622 | 0.285-9.2 |
| PREECLAMPSIA | 2 (33.3%) | 14 (8.91%) | 1.622 | 0.203 | 5.107 | 0.858-30.4 |
| DPPNI | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.182 | 0.67 | 3.396 | 0.158-72.8 |
| ACRETISMO PLACENTARIO | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.182 | 0.67 | 3.396 | 0.158-72.8 |
| RCIU | 1(16.6%) | 20 (12.7%) | 0.084 | 0.771 | 1.47 | 0.163-13.2 |
| MACROSOMIA | 1(16.6%) | 12 (7.64%) | 0.001 | 0.974 | 2.417 | 0.261-22.3 |
| SFA | 0 (0%) | 1 (0.63%) | 0.090 | 0.765 | 8.026 | 0.29-216.6 |
| MALFORMACIONES. | 1(16.6%) | 9 (5.7%) | 0.052 | 0.819 | 3.289 | 0.347-31.2 |
| TRISOMIAS | 0 (0%) | 3 (1.91%) | 0.182 | 0.67 | 3.396 | 0.158-72.8 |
| MUERTE PERINATAL | 0 (0%) | 5 (3.18%) | 0.276 | 0.599 | 2.133 | 0.106-42.8 |
| DIABETES GESTACIONAL | 1 (16.6%) | 17 (10.8%) | 0.047 | 0.829 | 1.647 | 0.18-14.9 |

Tabla No. 3 Reporta resultados perinatales adversos en relación a niveles > 2.0 MoM comparados con AFP de 0.5 a 2.0 MoM

IV. DISCUSION

En la literatura se ha reportado entre la semana 15 y 20 un incremento en los niveles de AFP-SM de aproximadamente 12 a 15% por semana, lo cual fue similar a lo encontrado en el presente estudio con un incremento en promedio por semana del 18% (1). Estos resultados tienen un valor adecuado para ser utilizados en el programa de cálculo de MoM. Por lo cual esta variabilidad en la concentración de AFP-SM por semana de gestación, nos lleva al calculo de los múltiplos de la mediana de la manera previamente descrita, considerando la edad gestacional, la raza, la presencia o no de Diabetes mellitus tipo 1 y la concentración de la misma para homogeneizar los resultados y valorar el riesgo de resultados perinatales adversos.

Posterior al calculo de los MoM, el 7.44% presento disminución de los niveles de AFP-SM con MoM <0.5 , reportándose un caso de aborto, sin incremento significativo en el riesgo del mismo comparado con pacientes con niveles normales, igual a lo reportado por otros autores(14), sin embargo, se ha demostrado incremento en el riesgo con punto de cohorte por debajo de 0.25 MoM (22, 23), no extrapolable para nuestra población, ya que es necesario establecer puntos de cohorte adecuados a la misma. En cuanto a niveles altos de AFP >2 MoM se encontraron 3 casos, sin incremento significativo en el riesgo de aborto, contrariamente a lo reportado por otros autores (16, 20,22, 25).

En cuanto a la incidencia de parto inmaduro, amenaza de parto pretermino y parto pretermino, en el presente estudio ya sea con niveles bajos o elevados de AFP no se encontró diferencia estadísticamente significativa al compararlo con pacientes con niveles normales, similar a lo reportado por Duggoff y cols y contrario a lo reportado por otros autores que marcan incremento en el riesgo de parto pretermino tanto con valores >2.0 MoM, como <0.25 MoM (20, 22,24). Para ruptura prematura de membranas se ha reportado un incremento en el riesgo de ruptura con niveles >2.0 MoM (16, 17, 18,24), a diferencia de nuestros resultados.

En nuestro estudio se presento preeclampsia en 17 pacientes (9.6%), dentro de lo esperado para la población general, de las cuales 82.3% presentaron MoM de AFP dentro de parámetros normales, 11.7% >2.0 MoM y 5.8% niveles <0.5 MoM, no encontrando diferencia significativa al comparar los grupos con alteraciones en AFP contra pacientes con niveles normales, similar a lo reportado por Cho y cols, pero contrario a lo reportado por otros autores (17, 18, 20, 21, 24,25).

La asociación entre acretismo placentario y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera se presento en tres pacientes, no siendo significativo al comparar grupos con alteraciones en los valores de MoM y valores normales, contrario a lo referido por otros autores que marcan incremento en el riesgo de tales resultados adversos con niveles >2.0 MoM (13, 14,20, 21).

La presencia de diabetes gestacional no se ha correlacionado con alteraciones en los niveles de AFP. (12,19), lo cual se corrobora en el presente

estudio donde no encontramos diferencias significativas al comparar nuestros grupos.

Entre los resultados perinatales en los recién nacidos, tenemos la presencia de restricción del crecimiento intrauterino, la cual se presentó únicamente en un caso con elevación de AFP $>2.0\text{MoM}$ y ninguno por debajo de concentraciones de 0.5MoM , no resultando estadísticamente significativo al comparar con pacientes con valores normales, a diferencia de lo referido en la literatura por varios autores quienes relacionan esta patología a niveles elevados (14, 16, 18, 19, 20,21,22,24,29) o bajos(11). Gerald Mizejewski, reporto la presencia de macrosomía con niveles extremadamente bajos de AFP $< 0.1 \text{ MoM}$, en el presente estudio no se encontraron valores menores a este rango y la presencia de macrosomía no resulto estadísticamente significativa.

La presencia de malformaciones y trisomías (T21), se presentó en 10 y 3 casos respectivamente, sin embargo, no se correlacionaron con niveles alterados de AFP, a diferencia de lo reportado en estudios previos que relacionan la presencia de trisomías 13,18 y 21 con niveles bajos de AFP $<0.5\text{MoM}$ (1), y malformaciones congénitas con niveles elevados (14), ó niveles extremadamente bajos $<0.25\text{MoM}$ (23). No se encontró ningún caso de muerte perinatal en pacientes con alteración de los niveles de AFP, cabe señalar que en la literatura se refiere incremento en el riesgo con niveles $>2.0\text{MoM}$ (14, 18, 19, 20,22).

V. CONCLUSIONES

1.- La cuantificación de Alfa Feto proteína en suero materno por semana de gestación, ha sido satisfactorio dado que el incremento de la concentración por semana es de 18% donde en la literatura señala un 15%, que seguramente se ajustará al incrementar el número de estudios.

2.- Es importante señalar que de los 14 casos de 177 estudios que presentaron MoM < 0.5, 7 de ellos presentaron complicaciones maternas y /o fetales, lo cual corresponde al 50%.

3.- De los 177 casos analizados, solo 6 de ellos cuantificaron > 2.0 MoM de estos todos presentaron resultados perinatales adversos corresponde al 100%, lo cual significa una referencia para la vigilancia estrecha y el manejo adecuado de aquellas pacientes que en el segundo trimestre del embarazo presenten AFP-SM mayor a 2.0 MoM.

4.- La mayor parte de los estudios 157, presentaron parámetros de 0.5 a 2.0 MoM, de los cuales 94 pacientes, el 59.8%, presentaron eventos adversos, lo cual sugiere modificar los límites de corte de 1.0 a 2.0 MoM.

5.-Es necesario para obtener fortaleza estadística en cuanto a la sensibilidad y especificidad del estudio, incrementar el tamaño de muestra calculado en relación a los datos registrados en este estudio piloto.

6.- Consideramos que este estudio debe de continuar para incrementar el número de muestras que nos permita sustentar esta prueba como de tamiz para el segundo trimestre en relación a la predicción de riesgo para complicaciones materno fetales del tercer trimestre.

VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mizejewski GJ. Levels of Alpha-Fetoprotein During Pregnancy and Early Infancy in Normal and Disease States. *Obstet and Gynecol Survey* 2003;58:804-826.
- 2.-Gitlin D. The placenta, biological and Clinical Aspects, edited by K.S. Moghissi. Charles C Thomas, Springfield, Il, 1974.
- 3.-Lau, H., and linkins, S.E. Alpha-Fetoprotein. *Am.J. Obstet. Gynecol.*124:533, 1976.
- 4.- Van Furth, R.,and Adinoffi, M. In vitro synthesis of the fetal α 1-globulin in man. *Nature* 222: 1296, 1969.
- 5.- Gitlin D, Boesman , M. Serum α -fetoprotein, albumin, and α - G globulin in the human conceptus. *J. Clin. Invest.*45: 1826, 1966.
- 6.-Clarke P.C, Gordon Y.B, Kitau M.J. Alpha fetoprotein levels in prengnacies complicated by gastrointestinal abnormalities of the fetus. *Br. J. Obstet. Gynaecol* 1976;83-36
- 7.-Gitlin D. Normal biology of α -fetoprotein. Part I.Biology of α -fetoprotein.*Ann.N.Y.Acad .Sci.*259:7,1975.
- 8.-Haddow J.E, Macri J.N, Munson M. The Amnion regulates movement of fetally deriven alpha-fetoprotein in to maternal blood. *J. Lab. Clin. Med.* 94:344,1979.
- 9.- Gitlin D, Perricelli A, Gitlin G.M. Synthesis of α -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer res.*32: 979,1972.
- 10.- Ronald L, Thomas J, karin J. Evaluations in Maternal Serum Alpha Fetoprotein: A Review. *Obstet and Gynecol Survey* 1990; 45:269-283.
- 11.-Hernández L.H, Rodríguez A, Hernandez J, Rodríguez L. Niveles bajos de alfafetoproteína en suero materno como indicador de riesgo perinatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1997;23(2-3): 108-114.
- 12.-Wilkins-Haug L. Unexplained Elevated Maternal Serum alpha-fetoprotein: what is the appropriate follow-up?. *Curr Opin Obstet Gynecol.*1998; 10(6):469-474.
- 13.- Kupfermenc MJ, Tamura R.K, Wigton T.R, Glassenberg R, Socol M.L. Placenta Accreta is Associated With Elevated Maternal Serum Alpha-Fetoprotein. *Obstet and Gynecol.* 1993; 82(2):266-269.
- 14.- Brazerol W.F, Grover S, Donnenfeld A.E. Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein levels and perinatal outcome in an urban clinic population. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1994; 171(4): 1030-1035.
- 15.- Grether P, Lam L, Espinosa MA. Alfafetoproteina en suero materno para la detección de embarazos de alto riesgo. *Perinatol reprod Hum.*1995;9(2):71-75.
- 16.- Simpson J.L, Palomaki G.E, Mercer B, et al. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second – and third-trimester maternal serum α -fetoprotein measurements. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1995;173(6):1742-1748.
- 17.- Waller K.D, Lustig L.S, Cunningham G.C, et al. The Associations Between Maternal Serum Alpha-Fetoprotein and Preterm Birth, Small for Gestational Age Infants, Preeclampsia, and Placental Complications. *Obstet and Gynecol.*1996; 88(5):816-822.

18.- Pahal G.S, Jauniaux E. Maternal serum biochemical screening for pregnancy complications other than aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol.*1997;9:379-386.

19.- Cho S, Durfee K, Keel B.A, Parks L.H. Perinatal outcomes in a prospective matched pair study of pregnancy and unexplained elevated or low AFP screening. *Perinatol Med* 1997;25:476-483.

20.- Yuval Y, Cherry M, Kramer R.L, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum Alpha-Fetoprotein- human chorionic gonadotropin , estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am. J. Obstet Gynecol.*1999;181(4):968-974.

21.- Rijn M.V, Shouw V.D, Hagens A.M, et al. Adverse Obstetric Outcome in Low-and High –Risk Pregnancies: Predictive Value of Maternal Serum Screening. *Obstetrics and Gynecology.*1999;94(6):929-934.

22.- Krause T.G, Christens P, Wohlfahrt J, et al. Second-Trimester maternal Serum Alpha-Fetoprotein and Risk of Adverse Pregnancy Outcome. *Obstetrics and Gynecology.* 2001;97(2):277-282.

23.- Baschat A.A, Harman C.R, Farid G, et al. Very Low Second-Trimester maternal serum Alpha Fetoprotein: Associations With High Birth Weight. *Obstetrics and Gynecology.*2002;99(4):531-535.

24.- Chandra S, Scott H, Dodds L, et al. Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein and/or human Chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am. J. Obstet Gynecol.*2003;189(3):775-781.

25.- Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, et al. Association between second-trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetrics complications in singleton and twin pregnancies. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1354-1359.

26.- Ilagan G.J, Stamilio D.M, Ural S.H, et al. Abnormal multiple marker screens are associated with adverse perinatal outcomes in cases of intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2004;191:1465-1469.

27.- Smith G.C, Wood A.M, Pell J.P, et al. Second-trimester maternal serum levels of alpha fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome. *N England J Med.*2004;351(10):957-9.

28.- Huang T, Owolabi T, Summers A.M, et al. The identification of risk of spontaneous fetal loss through second-trimester maternal serum screening. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2005;193:395-403.

29.- Dugoff L, Hobbins J.C, Malone F.D, et al. Quad Screen as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome. *Am. J. Obstet Gynecol.*2005;106(2):260-267.

30.- Smith G.C, Shah I, Crossley J.A, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Alpha-fetoprotein and Prediction of Adverse Perinatal Outcome. *Obstetrics and Gynecology.*2006;107(1):161-166.

31.- Normas de ginecología y obstetricia INper. 2003

VII. ANEXOS.

CARTA DE INFORMACIÓN:

El Instituto nacional de Perinatología preocupado por detectar a tiempo las alteraciones maternas y fetales que pongan en riesgo el embarazo, ha implementado un estudio de tamizaje para todas las embarazadas en el segundo trimestre del embarazo, midiendo del suero obtenido para otros estudios la concentración de una proteína que se produce en el hígado y tubo digestivo fetal(alfafetoproteína), la producción de esta proteína inicia a las 4 a 8 semanas de gestación, contribuyendo por igual la producción a nivel del saco de yolk y el hígado fetal, el saco de yolk involucrena aproximadamente a las 11.5semanas de gestación posterior a lo cual la producción queda a cargo del hígado fetal hasta finalizar la gestación. Los niveles de alfafetoproteína pueden ser medidos tan temprano como a los 29 días posconcepción, con un pico aproximadamente a las 10 a 13 semanas, posteriormente los niveles disminuyen hasta el parto, la producción incrementa con el crecimiento del hígado fetal alrededor de las 20 semanas de gestación posterior a lo cual permanece constante hasta las 30 a 32 semanas.

Se han encontrado estudios que apoyan que tanto los niveles altos como bajos de alfafetoproteína, han sido implicados en embarazos de alto riesgo con resultado adversos tanto maternos, como en el crecimiento y desarrollo fetal, se ha reportado que elevaciones en los niveles de alfafetoproteína han sido fuertemente asociados con anomalías congénitas, disfunción placentaria, pérdida fetal o perinatal, preeclampsia, bajo peso al nacimiento y parto pretermino, en comparación niveles bajos de alfafetoproteína, han sido claramente relacionados con pérdida fetal, anomalías cromosómicas (particularmente trisomías 13,18 y 21), restricción en el crecimiento intrauterino e infantes pequeños para la edad gestacional, niveles extremadamente bajos de alfafetoproteína se han relacionado con macrosomía fetal.

Esta alfafetoproteína tiene que ser transportada por la placenta a la sangre materna, en ocasiones esta proteína como se comento, se eleva o bien disminuye generando riesgos en el comportamiento materno-fetal lo que nos permitiría si se encuentra esta modificación de concentración, una atención mas estrecha y de vigilancia para el éxito del embarazo.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Evaluación de los niveles de alfa fetoproteína sérica materna en el segundo trimestre, semana 15 a 20.6 y riesgo de resultados perinatales adversos”

Responsable: Dr. García Cavazos Ricardo. Dirección de enseñanza.

Co investigador: Dr. Varela Ortiz Sergio Armando R4 G-O.

Estimada paciente:

En el Instituto Nacional de Perinatología se llevan a cabo varios estudios de investigación, Por medio de esta carta informativa le invitamos a formar parte de un protocolo de investigación que tiene como título “Evaluación de los niveles de alfa feto proteína sérica materna en el segundo trimestre, semana 15 a 20.6 y riesgo de resultados perinatales adversos”

Este protocolo tiene como finalidad determinar si existe una relación entre los niveles de alfa feto proteína sérica materna y resultados adversos tanto en la madre como en el recién nacido. Para este estudio de aceptar participar se requiere una evaluación clínica y laboratorial (medición de alfa fetoproteína sérica materna), únicamente a su ingreso.

Con la toma de esta muestra de sangre no tiene ningún riesgo, solo el "piquete" con la aguja al tomar la muestra, quien tomará la muestra es una persona experta, se tomaran 4 ml de sangre, para el análisis. El análisis se llevará a cabo en el Instituto (departamento de laboratorio central) sin costo alguno. El presente protocolo de investigación clínica ha sido aceptado por la comisión científica y de ética de este Instituto.

Usted ha sido elegida para participar en este importante estudio, con su colaboración aportara un gran beneficio, para el estudio y entendimiento de el valor de los niveles de alfa feto proteína en determinar los riesgos para la madre, el feto y el embarazo y sus resultados perinatales.

Su colaboración es de suma importancia.

Gracias.

Texto declaratorio consentimiento informado

Yo _____
(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar (En que participe mi representado), en este protocolo de investigación cuyo objetivo, procedimiento, beneficios, y riesgos se especifican en la primera sección de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta, que al momento de firmar el presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha informado que el participar en este estudio no aumentará los costos

de la atención médica que se me deba brindar, y que toda información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice y que puedo retirarme del estudio cuando lo decida.

Para los fines que se estime conveniente firmo la presente junto con el investigador que me informo, y dos testigos, conservando una copia de:

- a) Consentimiento informado
- b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a de de 200

Participante _____
Firma _____

Representante _____
Firma _____

Testigo _____
Firma _____

Investigador _____
Firma _____

Testigo _____
Firma _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____

PROTOCOLO: EVALUACION DE LOS NIVELES DE ALFA FETOPROTEINA SERICA MATERNA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE, SEMANA 15 A 20.6 Y RIESGO DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS.

DATOS GENERALES.

Fecha de la toma: _____
DIA MES AÑO

Nombre del paciente: _____

Dirección: _____

No _____ de _____ expediente: _____

Teléfono: _____

Fecha de nacimiento: _____ FUM: _____
DIA MES AÑO DIA MES AÑO

Edad gestacional por FUM: _____ Fecha de USG: _____
SDG/USG: _____ DIA MES

AÑO

Por BPD: _____ sdg

Raza: Hispana-Latina: _____, Caucásica-Sajona: _____, Negra: _____, otra: _____

No de gestaciones: _____, P: _____, C: _____, A: _____ E: _____, M: _____

Patología _____ asociada _____ al embarazo: _____

Gestación múltiple: Si: _____, No: _____, Doble: _____, Triple: _____ otro: _____

Peso: _____ Kg. Talla: _____

Tabaquismo: Positivo: _____, Negativo: _____, Diabetes M. I: _____, II: _____

Ingesta de medicamentos: Si: _____, No: _____

Especificar: _____

USG _____ anormal _____ (especificar): _____

Marcadores bioquímicos anormales: Si: _____, No: _____ Cuales ? _____

Hijo previo con cromosomopatía: Si: _____, No: _____,

Defecto _____ congénito: _____

Suplicamos llenar todos los datos posibles con letra legible y mayúsculas, la edad gestacional, si no es confiable por FUM proporcionarla por ultrasonido . GRACIAS.

Acepto que todos los datos aquí mencionados son correctos y han sido verificados por mi.

FIRMA DE LA PACIENTE

VIII. GLOSARIO

| | |
|---------------|---|
| AFP | Alfa feto proteína |
| AFP-SM | Alfa feto proteína sérica materna. |
| AFAFP | Alfa feto proteína de líquido amniótico |
| APP | Amenaza de Parto Pretérmino |
| DPPNI | Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta |
| DG | Diabetes Gestacional |
| DM | Diabetes Mellitus |
| EG | Edad Gestacional |
| EHIE | Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo o Preeclampsia |
| HASC | Hipertensión Arterial Sistémica Crónica |
| HGC | Hormona Gonadotropina Corionica |
| MoM | Múltiplos de la mediana |
| PAPP-A | Proteína plasmática A asociada al embarazo |
| PBEG | Peso Bajo Para Edad gestacional |
| RCIU | Restricción del crecimiento intrauterino |
| RPM | Ruptura Prematura de membranas |
| Sdg | Semanas de Gestación |
| SMSI | Síndrome de muerte súbita infantil |
| uE3 | Estriol conjugado |