



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes  
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**“Niveles de alfa-fetoproteína sérica  
materna (AFP-SM) en el segundo  
trimestre (15-20.6 semanas) del  
embarazo y resultados perinatales”**

**Tesis**

**Que para obtener el título de especialista  
en:  
Ginecología y Obstetricia**

**PRESENTA  
KARLA OSIRIS PEÑA PELÁEZ**

**DR. TLAPANCO BARBA RUBÉN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DR. ESPINO Y SOSA SALVADOR  
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO**

**DRA. COLIN VALENZUELA ALINNE GUADALUPE  
ASESOR METODOLÓGICO**



**MEXICO, D. F. FEBRERO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS

**“Niveles de alfa-fetoproteína sérica materna (AFPSM) en el segundo trimestre (15-20.6 semanas) del embarazo y resultados perinatales”**

DR. GAVIÑO AMBRIZ SALVADOR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

DR. TLAPANCO BARBA RUBÉN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

DR. ESPINO Y SOSA SALVADOR  
DIRECTOR DE TESIS

---

DRA. COLIN VALENZUELA ALINNE GUADALUPE  
ASESOR DE TESIS

---

**Con admiración y respeto a mi papá por ser mi maestro, tenerme paciencia y estar conmigo en todo momento.**

**Por estar siempre a mi lado y hacer de este camino algo más confortable: César, Cochambre, Elena y Teófilo.**

**Tú que todavía no llegas y te espero con mucho cariño, por inspirarme y hacerme mejor cada día.**

**Mis amigos por su apoyo y fuerza en mis momentos de flaqueza: Alinne Colin, Adriana Hoyo, Guadalupe Santiago, Francisco Cabral, Javier Ortiz.**

**A todos y cada uno de mis maestros, por compartir conmigo sus conocimientos y su experiencia.**

**A todas las pacientes que confiaron en mí, permitiéndome atenderlas.**

## ÍNDICE

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO .....	1
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS .....	8
OBJETIVO GENERAL .....	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	8
CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN .....	9
CAPÍTULO 4. JUSTIFICACIÓN. ....	10
CAPÍTULO 5. MÉTODO DE MUESTREO Y ANÁLISIS DE LA MUESTRA. ....	11
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	11
Lugar y Duración .....	11
Universo .....	11
Tamaño de la Muestra .....	11
Universo del Estudio .....	12
CRITERIOS DE SELECCIÓN. ....	12
Criterios de Inclusión .....	12
Criterios de Exclusión .....	12
Criterios de Eliminación .....	12
VARIABLES EN ESTUDIO .....	12
Alfa-fetoproteína. ....	12
Aborto .....	13
Parto pretermino.....	13
Amenaza de parto pretermino .....	13
Ruptura Prematura de Membranas .....	14

Preeclampsia .....	14
Pequeño para la edad gestacional .....	14
OBTENCIÓN DE LA MUESTRA BIOLÓGICA .....	14
CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE AFPSM. ....	15
Cálculo de la Concentración de AFPSM .....	15
Corrección y Cálculo de las Medianas, con el Valor de MoM .....	15
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO .....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO .....	17
ASPECTOS ÉTICOS .....	17
MÉTODOS .....	17
CAPÍTULO 6. RESULTADOS .....	19
CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN .....	24
CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES .....	27
ANEXOS .....	28
BIBLIOGRAFÍA .....	31

## RESUMEN

La alfa fetoproteína (AFP) es una glicoproteína, producida por el feto, cuyo uso se ha reportado en la literatura como marcador en suero materno para la predicción de algunos desenlaces perinatales adversos.

En este estudio mediante un diseño de cohorte prospectivo se evaluaron los desenlaces perinatales de una cohorte de 283 mujeres embarazadas a quienes se les determinó concentración sérica de AFP entre las 15 y 20 semanas de gestación. La comparación de la AFP se llevo a cabo mediante la comparación de múltiplos de la mediana (MoM),

El punto de corte de 1.5 U MoM incrementa el riesgo de parto pretérmino (RR 1.77, IC 95% 1.04 – 3.03), desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (RR 3.67, IC 95% 1.59 – 8.49), acretismo placentario (RR 3.67, IC 95% 1.59 – 8.49) y restricción en el crecimiento intrauterino (RR 2.86, IC 95% 1.74 – 4.68), Se encontró una muy pobre correlación negativa entre la concentración de AFP en múltiplos de la mediana y el peso del recién nacido ( $r = -0.12$ ,  $p = 0.047$ ) y no se encontró correlación alguna con las semanas de gestación al nacimiento.

La evidencia de un aumento en la concentración de AFP en fetos sin defectos congénitos debe orientar al clínico a otros desenlaces perinatales adversos integrándolos a la asesoría de riesgo.

## ABSTRACT

The alfa-fetoprotein AFP is a glycoprotein, which is produced by the human fetus. Previous studies have shown associations with elevated AFP levels and an increased risk of adverse perinatal outcomes. The purpose of this study was to determine if abnormal AFP levels are associated with adverse perinatal outcomes, the study design was a prospective cohort, including 283 women, the maternal serum concentration of AFP was determined between 15 and 20 weeks of pregnancy, and the pregnancy was followed until term, when we search for the perinatal outcomes.

For the analyses, the AFP concentrations were calculated as Multiples of the medians (MoM). The threshold of 1.5 MoM increases the risk for preterm delivery (RR 1.77, IC 95% 1.04 – 3.03), abruption placentae (RR 3.67, IC 95% 1.59 – 8.49), placenta accreta (RR 3.67, IC 95% 1.59 – 8.49) and for intrauterine growth restriction (RR 2.86, IC 95% 1.74 – 4.68) There was a weak relation between AFP concentration and birth weight ( $r = -0.12$ ,  $p = 0.047$ ) and no correlation with pregnancy weeks at birth. The evidence of an increase in the AFP concentration in fetuses without congenital defects should alert de clinician about the possibility of other adverse perinatal outcomes and those results must be included in the prenatal risk assessment.

## **SÍNTESIS DEL PROYECTO**

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 realizará en el Instituto Nacional de Perinatología este estudio con la finalidad de encontrar relación entre los niveles anormales de AFP-SM y el desenlace perinatal. El tipo de estudio será de casos y controles, para lo cual las pacientes serán captadas al acudir a su primera consulta al Instituto Nacional de Perinatología y a aquellas que cumplan con los criterios de inclusión, se les tomará una muestra sanguínea en la que se cuantificará la concentración AFP que posteriormente será convertida en MoM. Los expedientes de las pacientes incluidas se revisaron al concluir la gestación y estos se dividirán en aquellos en los que se presentó algún o algunos efectos perinatales adversos ( en los que se incluirán: Aborto, parto pretérmino, amenaza de parto pretérmino , ruptura prematura de membranas, preeclampsia, pequeño para la edad gestacional) y en otro grupo en los que no se presentaron efectos adversos, así en ambos grupos se evaluará la concentración de AFP en MoM que se presentó en cada grupo.



## CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

La Alfa-Fetoproteína (AFP), es una glicoproteína con peso molecular de 69 kDa, descubierta en 1956 por Bergstrand y Czar, como una proteína del suero fetal que migra posterior a la albúmina utilizando la técnica de electroforesis en papel. Es sintetizada por el hígado fetal y el saco vitelino. Masopust y Kotal en 1965, le asignaron el nombre de “fetoproteína” y Gitlin en 1966 le nombró “alfa-fetoproteína” por la migración que hay en la región  $\alpha_1$  de la electroforesis. La constitución de la AFP es muy similar a la de la albúmina, por lo que su función aunque no es conocida por completo, se relaciona con el transporte de estrógenos y bilirrubina.<sup>1</sup>

En 1972 Brock y Sutcliff, realizaron un estudio donde se observó que se encontraban altas concentraciones de la misma en el líquido amniótico de fetos con defectos del tubo neural, anteriormente esta proteína estaba involucrada como marcador tumoral o marcador de defectos fetales (según la edad gestacional), en este momento los niveles de AFP se correlacionaron con defectos estructurales congénitos, alteraciones genéticas o agresión teratogénica, así como en estudios recientes se observó que la concentración de AFP se relaciona con los resultados perinatales adversos.<sup>2</sup>

La AFP se encuentra en el suero fetal desde el vigésimo noveno día posconcepción, el aumento del mismo se da durante el primer trimestre alcanzando un nivel máximo entre las 10 y 13 semanas de gestación (3-5 mg/mL), inicialmente se sintetiza por el saco vitelino hasta las 9 semanas por la involución del mismo, donde es sintetizada por el hígado fetal y en menor medida por el tracto gastrointestinal. La producción incrementa con el crecimiento del hígado fetal alrededor de las 20 semanas de gestación, manteniéndose constante hasta las 30 a 32 semanas, cuando se observa una disminución, que se atribuyen al aumento de la masa corporal y la expansión del volumen. A lo largo del segundo trimestre la alfa-fetoproteína sérica materna (AFPSM) sigue aumentando hasta las 32 semanas de gestación con un promedio de 50 ng/mL en el segundo trimestre, hasta el tercer trimestre de gestación, con una duplicación del valor por cada trimestre.<sup>2</sup> Posteriormente comienza a disminuir 0.2 mg/ml al nacimiento. Los niveles de AFP-SM son 300 veces mayores a los de líquido amniótico aproximadamente (o 50,000 veces los niveles en plasma fetal). La ventana óptima para muestreo de AFPSM es entre las 15 y 20 semanas de gestación, donde se incrementa de un 12 a un 15% por semana, encontrando niveles de 15 y 120 ug/L. Van Furth y Adinolfi sugirieron la producción placentaria de AFP.<sup>3</sup>

La AFP tiene una vida media de 12 a 24 horas con eventual degradación por el hígado materno. Otros investigadores han mostrado baja producción de AFP en cultivos celulares del tracto gastrointestinal y riñón.<sup>4</sup>

La transferencia de la AFP de la circulación al suero materno a través de la barrera placentaria ocurre por difusión representando el 94% del total de

AFPSM, sin embargo el transporte transmembrana de la cavidad amniótica contribuye aproximadamente con el 6%.<sup>5,6</sup>

Haddow y col. demostraron la regulación amniótica de AFP entre el feto y el compartimiento materno, 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 directamente proporcional al paso de la 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. **¡Error! Marcador no definido.**<sup>7,8</sup>

La etiología del incremento de la AFP se explica por dos rutas de transferencia (líquido amniótico y placenta), de dos compartimentos (feto y madre). **¡Error! Marcador no definido.** **¡Error! Marcador no definido.**

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

- a. Subestimar la edad gestacional, en la muestra sérica materna, considerando que la concentración de AFP-SM incrementa con la edad gestacional, dando un resultado normal o anormal según la edad gestacional errónea.
- b. Incremento en la producción endógena de la misma secundaria a gestaciones múltiples o tumores fetales como el teratoma.<sup>2,9</sup>

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

- a. Sobreestimar la edad gestacional, considerando que los niveles de AFP-SM cambian de acuerdo a la edad gestacional.
- b. Subestimar la edad gestacional del líquido amniótico, considerando que los niveles de AFP disminuyen con la edad gestacional.
- c. Trisomía 21 (Síndrome de Down) y Trisomía 18, en las cuales las concentraciones de AFP y AFP-SM se encuentran disminuidas posiblemente por el retardo en la maduración del hígado fetal.
- d. Disminución secundaria a agenesia renal, obstrucción uretral, oligohidramnios, muerte o daño fetal.
- e. Otras causas incluyen mola hidatiforme y pseudoembarazo.<sup>2,9</sup>

En cuanto líquido amniótico los factores que explican niveles anormales de AFP-SM son:

- a. La pérdida intertegumentaria de AFP hacia el mismo secundaria a defectos del tubo neuronal, 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.

Respecto al compartimento placentario los factores que explican niveles anormales de AFP-SM son:

- a. Localizaciones anormales de implantación (embarazo ectópico), cambios placentarios, donde se incrementa la superficie vellosa o la permeabilidad placentaria, defectos de implantación que conllevan a hemorragia feto materna, preeclampsia, pobre resultado perinatal y prematuridad; defectos en el tamaño o estructura endógena: incremento en el índice placenta/feto, cambios quísticos vasculares, hemangioma, isoimmunización a Rh o hidrops fetal, triploidías; iatrogénicos: biopsia de vellosidades coriónicas, amniocentesis y muestreo de sangre fetal.

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

- a. El bajo peso materno, que a su vez cursa con un volumen plasmático disminuido por lo que se pudiera encontrar más concentrada la AFP-SM por lo tanto ligeramente elevada, inversamente proporcional con paciente que cursan con obesidad en las que, por el aumento del volumen plasmático, pueden presentar aumento de la concentración 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, en las poblaciones negras hay un incremento de 10% aproximadamente en comparación con población hispana y caucásica, 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 gastrointestinal. ¡Error! Marcador no definido.

La concentración de AFP se miden en unidades de masa (ejemplo: ug/L, para AFP-SM), y algunas veces en unidades internacionales (IU/L), sin embargo, la variabilidad en los resultados del estudio, depende de muchos factores que afectan las concentraciones de AFP, algunos ya referidos, 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.<sup>10, 11</sup>

En cuanto al crecimiento y desarrollo fetal, tanto los niveles altos como bajos de AFP-SM han sido implicados en embarazos de alto riesgo con resultados perinatales adversos, se ha reportado que elevaciones en los niveles de AFPSM (>2 MoM), asociándose con anomalías congénitas, disfunción placentaria, pérdida fetal o perinatal, preeclampsia, bajo peso al nacimiento y parto pre término, en comparación niveles bajos de AFP (<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 fetal.<sup>2</sup>

Aproximadamente 3 a 4% de los embarazos en el segundo trimestre se han asociado con elevaciones de la AFP-MS > 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 se ha relacionado con resultados perinatales adversos.<sup>1</sup>  
Marcador no definido.

En 1993 Kupferminc y col. encontraron una asociación significativa, cuando la AFP-SM era >2.5 MoM para la edad gestacional y el riesgo de presentar acretismo placentario asociado a hemorragia y riesgo de cesárea hysterectomía.<sup>12</sup>

En 1994 Brazzerol W.F y cols, mostraron resultados estadísticamente significativos con incremento de riesgo para desprendimiento de placenta y óbito en fetos mayores de 20 semanas de gestación, sin resultados significativos para ruptura de membranas, parto pre término, aborto o malformaciones congénitas; dichos estudios fueron realizados en pacientes con elevación inexplicable de AFP-SM >2MoM y fueron comparados con pacientes con valores normales.<sup>13</sup>

En su estudio con mujeres con embarazo del segundo trimestre, Grether et al, encontraron 15 pacientes con AFP-SM elevada de las cuales 2 tuvieron 1 hijo con malformaciones congénitas (trisomía 18 con mielomeningocele y otro con onfalocele), 2 pacientes con niveles bajos de AFP-SM cursaron con huevo muerto retenido.<sup>14</sup>

Simpson JL y col. estudiaron a 650 mujeres con embarazo único sin defectos de tubo neural, encontrando que elevaciones de >2MoM en el segundo trimestre se correlacionaron con ruptura de membranas y bajo peso al nacer OR 10.4 IC95%(3.6-29.4), parto pre término OR 3.5 IC95%(1.4-8.7) y bajo peso al nacimiento OR 2.6 IC95%(1.1-5.8), sin presentar una relación significativa con la medición en el tercer trimestre.<sup>15</sup>

Uno de los estudios más grandes fue el de Waller y col. en 1997 donde se estudiaron 58,008 pacientes entre las 15 y 19 semanas de gestación, encontrando relación entre el incremento de AFP-SM (>2MoM) y parto pre término, con resultados similares para preeclampsia y anomalías placentarias, los resultados para recién nacidos pequeños para la edad gestacional no fueron significativos.<sup>16</sup>

Pahal y col. encontraron que para concentraciones >2.5MoM 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 pre término un RR de 8.7 con IC95% (7.1-10.7).<sup>17</sup>

En 2001 se realizó un estudio de 77,149 pacientes donde se observaron los resultados perinatales en base a los niveles de AFP-SM entre las 15 y 20 semanas de gestación, Krause TG. y col. obtuvieron 638 abortos, 289 óbitos y 437 muertes neonatales, con niveles de AFP-SM normales, 0.75-1.24 MoM, aquellas con niveles de AFP-MS  $\geq 2.5$  MoM tuvieron un riesgo incrementado de aborto espontáneo RR de 12.5 IC 95% (9.7-16.1), parto pre término 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 menores de 0.25MoM, incrementándose el riesgo de aborto espontáneo RR 15.1 IC 95% (9.3-24.8), parto pre término RR 2.2 IC95% (1.3-3.8), óbito RR 4.0 IC 95% (1.0-16) y niveles menores de 0.5MoM se correlacionaron con riesgo incrementado para muerte infantil en el primer año de vida RR de 1.9 IC 95%(1.2-3.0), dicho estudio concluye que la elevación extrema de la AFP-SM entre las 15 y 20 semanas de gestación incrementa los riesgos fetales y de muerte infantil.<sup>18</sup>

En 2002 se determinó la relación entre los bajos niveles de AFP-SM y las complicaciones perinatales, en el binomio, en 84,909 mujeres, teniendo como resultado 178 mujeres (0.21%) presentaron niveles de AFP muy bajos < 0.25MoM, entre la semana 15 y 24 de gestación, se encontró asociación con aborto en 67 mujeres, aneuploidia fetal y serias malformaciones en otras doce mujeres, las 97 mujeres restantes presentaron muy bajo nivel de AFP-SM inexplicable.<sup>19</sup>

Se han realizado estudios acerca de la relación de los niveles de AFP-SM y el riesgo de síndrome de muerte infantil súbita SMSI encontrando que el riesgo para SMSI varía inversamente al percentil de peso 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 pretérmino.<sup>20</sup>

Duggoff L. y col. en el 2005, 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  $\geq 2\text{MoM}$  resultados estadísticamente significativos en cuanto a la predicción de bajo peso al nacimiento por debajo del 5to percentil, RR de 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  $\leq 24$  semanas RR 3.63 IC95%( 1.81-7.27), sin encontrar resultados estadísticamente significativos en cuanto a parto pre término, preeclampsia o daño fetal en mayores de 24 semanas.<sup>21</sup>

En 2006 se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico de 8,483 pacientes, con valores anormales de AFP-SM y proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), las mujeres que cursaron con niveles bajos ( menor de 5% esperado para la edad gestacional o  $<0.4$  MoM, sin asociación con valores elevados de AFP-SM comparándolo con mujeres PAPP-A, 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 pre término para mujeres con AFP-SM 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 incrementa 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 asociados con resultados perinatales adversos.<sup>22</sup>

En 2007 Tikkanen, analizo la asociación de AFPSM, la fracción  $\beta$  Gonadotrofina coriónica humana  $\beta$ -hCG, con el desprendimiento de placenta, contaron con 47 pacientes que presentaron desprendimiento de placenta y 10 controles, tomando como punto medio 1.21 MoM, observando que la AFPSM es un factor independiente para desprendimiento de placenta, independientemente de otros factores ( desprendimientos previos, preeclampsia), la pacientes con niveles de  $1.5\text{MoM}$  tenían una sensibilidad de 29% y falso positivo de 10%. Los niveles de  $\beta$ -hCG, no variaron entre los casos y controles, por lo que la utilidad de AFPSM como marcador único es limitada por su baja sensibilidad y lo elevado de los falsos positivos.<sup>23</sup>

Wei Y. y col, realizaron un metaanálisis en 2009 sobre la elevación AFPSM en segundo trimestre y el nacimiento de pretérmino, para determinar con exactitud el nivel de AFP en una prueba clínica para la población en general. El estudio fue basado en 24 publicaciones de enero del 1991 a octubre de

2007, incluyendo 207.135 mujeres, los resultados reportaron que las pruebas con AFP de 2.5 MoM tenían mayor especificidad pero baja sensibilidad, debido a que se compararon pacientes con un punto de corte de 2.0MoM, comparadas con las de 2.5MoM. Encontrando un LR positivo de 2.99 (IC del 95%: 2.45-3.66) y 3.18 (IC del 95%: 2.07 - 4.88) para pacientes con 2.0MoM, las pacientes con 2.5MoM, respectivamente; y para las pruebas negativas estaban: 0.94 (IC del 95%: 0.91-0.97) y 0.97 (IC del 95%: 0.95-0.98) para las pacientes con 2.0MoM, y las pacientes con 2.5MoM, respectivamente, confluendo que la AFP es un predictor importante para el parto pretérmino, solamente asociado con otros marcadores como la  $\beta$ -hCG.<sup>24</sup>

## CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

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

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la diferencia en las concentraciones de AFP en unidades MoM entre las pacientes que presentan un resultado **perinatal adverso** y las que no lo presentan agrupándolas por cada resultado en particular.
2. Evaluar la diferencia en las concentraciones de AFP en unidades MoM entre las pacientes que presentan un resultado **neonatal adverso** y las que no lo presentan agrupándolas por cada resultado en particular.



### **CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

- Los niveles anormales altos o bajos de AFP-SM medidos en el segundo trimestre del embarazo, se asocian con riesgo de presentar eventos perinatales adversos.
- Las pacientes que desarrollan preeclampsia, tienen concentraciones de AFP mayores a 2 MoM en comparación con las pacientes que no desarrollan preeclampsia que es de 1 MoM (0.5 - 2 MoM).
- La pacientes que cursan con aborto, tienen concentración de AFP menor de 0.25 o mayor a 2 MoM en comparación con la concentración de AFP de mujeres en quienes su embarazo no culmina en aborto que es de 1 MoM (0.5 - 2 MoM).
- La pacientes que cursan con parto pre término, presentan concentración de AFP mayor a 2 MoM en comparación con la pacientes que cursaron con embarazo de término, con concentración de AFP de 1 MoM (0.5-2 MoM).
- La pacientes que cursan con amenaza de parto pre término, presentan concentraciones de AFP mayores a 2 MoM en comparación con la concentración de AFP de mujeres que no presentan amenaza parto pre término es de 1 MoM (0.5 - 2 MoM).
- La concentración de AFP en pacientes con ruptura prematura de membranas es mayor a 2 MoM en comparación con la concentración de AFP de mujeres que no presentan ruptura prematura de membranas que es de 1 MoM (0.5 - 2 MoM).
- La recién nacidos pequeños para edad gestacional, con madres que cursaron con concentraciones de AFP mayor a 2 MoM en comparación con pacientes que tienen recién nacidos con peso normal y concentración de AFP de 1 MoM ( 0.5-2 MoM).

## **CAPÍTULO 4. 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 asocia tanto a niveles altos como bajos de AFP-SM, que han sido relacionados en embarazos de alto riesgo con resultados perinatales adversos. Se ha reportado que elevaciones en los niveles de AFP-SM, han correlacionado fuertemente con anormalidades congénitas donde se pierde la continuidad corporal, con disfunción placentaria, pérdida fetal o perinatal, preeclampsia, bajo peso al nacimiento y parto pretérmino, en comparación con niveles bajos de AFP que han sido relacionados con pérdida fetal, anormalidades cromosómicas (particularmente trisomías 13, 18 y 21), restricción en el crecimiento intrauterino e infantes pequeños para la edad gestacional, niveles extremadamente bajos se han relacionado con macrosomía fetal, o pérdida gestacional. Aun cuando tenemos evidencia de cierta asociación de los niveles alterados de AFP-SM con algunos resultados perinatales adversos, esta no se cuantifica de manera rutinaria en nuestro instituto por lo que 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 algunos resultados perinatales adversos.

## **CAPÍTULO 5. MÉTODO DE MUESTREO Y ANÁLISIS DE LA MUESTRA**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de investigación: Observacional

Tipo de diseño: Estudio de casos y controles anidados en una cohorte.

Características del estudio: Analítico, longitudinal, retrospectivo prolectivo.

#### Lugar y Duración

La captura de pacientes y procesamiento de muestras se llevo a cabo en la consulta externa cuando las pacientes acudieron a su apertura de expediente, esto se realizó del mes de agosto a diciembre del 2007. De diciembre del 2007 a agosto del 2008 se realizó la conversión de concentración de AFP a MoM, la recolección de información de los expedientes y el análisis de los datos obtenidos.

#### Universo

Todas las pacientes que ingresaron a control prenatal al Instituto Nacional de Perinatología, con una edad gestacional de 15 a 20.6 semanas, en el periodo comprendido de agosto del 2007 a diciembre del 2007.

#### Tamaño de la Muestra

1. Considerando la prevalencia de los efectos perinatales adversos evaluados, el tamaño de la muestra se cálculo en base a el apéndice 13.A (Tamaño de la muestra requerido por grupo cuando se usa la prueba de la t para comparar medias de variables continuas) contenido en el libro: Diseño de la investigación clínica; con un alfa bilateral de 0.5 y poder estadístico del 90% , paro lo que se requieren 30 pacientes por grupo, tomando en cuenta la incidencia de los efectos a evaluar se requiere un tamizaje de 350 pacientes.<sup>1</sup>

## Universo del Estudio

La conversión de AFP en MoM, la recolección de la información en los expedientes y el análisis de los datos obtenidos se llevo a cabo de diciembre de 2007 a agosto de 2008.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### Criterios de Inclusión

1. Pacientes que acudan a apertura de expediente al Instituto Nacional de Perinatología entre la semana 15 a 20.6 de la gestación.
2. Ultrasonido demostrando vitalidad fetal.
3. Pacientes con embarazo único.

### Criterios de Exclusión

1. Pacientes con embarazos múltiples.
2. Pacientes con diabetes, hepatopatías y/o con cáncer.

### Criterios de Eliminación

1. Muestra de suero inadecuada.
2. Pacientes que cursen con edad gestacional por USG que salga de las 15 a 20.6 semanas de gestación.
3. Pacientes que se den de baja del instituto durante el embarazo o que no resuelvan el embarazo en la institución.

## **VARIABLES EN ESTUDIO**

### Alfa-fetoproteína.

Definición conceptual: La alfa-fetoproteína es una proteína con peso molecular de 69 kDa, normalmente producida por el hígado y el saco vitelino fetal. El crecimiento y desarrollo fetal, se asocia tanto a niveles altos como bajos de AFP-SM, se ha relacionado con embarazos de alto riesgo y con resultados perinatales adversos.

Definición operacional: será la medición de la concentración en sangre materna de alfa-fetoproteína, convertida en MoM (Tabla 1)

Es una variable cuantitativa continua, utilizándose una escala de medición en MoM.

#### Aborto

Definición conceptual: es la pérdida del embarazo antes de la semana 20 de gestación.

Definición operacional: es la expulsión del producto de la gestación durante las primeras 20 semanas de gestación y con producto que pesa 499 gr o menos.

Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente o ausente.

#### Parto pretérmino

Definición conceptual: El parto prematuro es la causa única más importante de morbilidad y mortalidad perinatal cuya incidencia es de 8 a 10% del total de partos.

Definición operacional: nacimiento del producto de la concepción después de las 20 semanas de gestación pero antes de las 37 semanas.

Es una variable cualitativa dicotómica, con escala de medición presente o ausente.

#### Amenaza de parto pretérmino

Definición conceptual: presencia de actividad uterina aumentada en frecuencia, intensidad y duración antes de las 37 semanas de gestación.

Definición operacional: contracciones uterinas en número de 6 o más durante una hora, modificaciones cervicales, que se presentan entre las 20 y 36 semanas a partir de la fecha de última menstruación confiable.

Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente o ausente.

## Ruptura Prematura de Membranas

Definición conceptual: es una complicación que se presente en un 11 a 16 % de los embarazos menores de 37 semanas y se caracteriza por la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto.

Definición operacional: salida de líquido amniótico a través de una solución de continuidad de las membranas ovulares en embarazos mayores de 20 semanas de gestación y-o 2 hrs antes del inicio del trabajo de parto, que será diagnosticada mediante datos clínicos francos (maniobra de Tarnier y Valsalva) y/o cristalografía.

Es una variable cualitativa dicotómica, con escala de medición presente o ausente.

## Preeclampsia

Definición conceptual: comprende una complicación frecuente durante el embarazo y es una de las causas principales de morbi-mortalidad materna, con una incidencia del 3 al 14 % de los embarazos en el mundo.

Definición operacional: es la elevación de la tensión arterial igual o mayor a 140-90mmHg, después de la semana 20 de gestación y que se acompaña de proteinuria mayor a 300 mg/24 hrs.

Es una variable cualitativa dicotómica, con escala de medición presente o ausente.

## Pequeño para la edad gestacional

Definición conceptual: es aquel producto que se encuentra por debajo del peso esperado para la edad gestacional.

Definición operacional: producto con peso por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional.

Es una variable cualitativa dicotómica, con escala de medición presente o ausente.

## **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, aceptando la paciente, se obtiene una muestra de sangre venosa periférica del pliegue del codo con

jeringa plastipack de 5ml y se toman 4ml. Se deposita la muestra en tubo de colección vacutainer de tapón rojo (sin anticoagulante), y se lleva a laboratorio central de este instituto, 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.

## **CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE AFPSM.**

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 AFPSM**

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:

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

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:

$$\text{AFP (expresada en unidades por volumen)}$$

MoM = -----

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 manejan con el método estadístico de chi 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.

## **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 o 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 realizó en el Instituto Nacional de Perinatología este estudio con la finalidad de encontrar relación entre los niveles anormales de AFP-SM y el desenlace perinatal. El tipo de estudio fue de casos y controles, para lo cual las pacientes fueron captadas al acudir a su primera consulta al Instituto Nacional de Perinatología y aquellas que cumplieron con los



criterios de inclusión, se les tomará una muestra sanguínea en la que se cuantifico la concentración AFP que posteriormente se convirtió en MoM. Los expedientes de las pacientes incluidas se revisaron al concluir la gestación y estos se dividieron en aquellos en los que se presentó algún o algunos resultados perinatales adversos ( en los que se incluirán: Aborto, parto pre término, amenaza de parto pre término , ruptura prematura de membranas, preeclampsia, pequeño para la edad gestacional) y en otro grupo en los que no se presentaron resultados adversos, así en ambos grupos se evaluó la concentración de AFP en MoM que se presentó en cada grupo.

La determinación de AFP-SM, se llevo 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-fetoproteína en suero, con técnica de sándwich, con duración total de 18min, que determina concentraciones en unidades de masa (UI/L) y se analizo en el programa AFP Expert para el cálculo de concentraciones en unidades MoM..

Aun cuando tenemos evidencia de cierta asociación de los niveles alterados de AFP-SM con algunos resultados perinatales adversos, esta no se cuantifica de manera rutinaria en nuestro instituto por lo que 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 algunos resultados perinatales adversos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO**

Se realizará un análisis estadístico con el Windows SPSS 10, con estadística descriptiva para evaluar las características demográficas de la población. La diferencia de las medianas se evaluará con prueba U de Mann Whitney.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

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.

## **MÉTODOS**

Se realizó una cohorte prospectiva donde se determino la concentración sérica de AFP en paciente que cursaban embarazo entre las 15 y 20.6 semanas de gestación, que cumplieran con los criterios de inclusión, sin complicaciones, se saco la mediana en base a las semanas de gestación y se determinaron los múltiplos de la mediana para cada concentración sérica de AFP.

Se anidaron análisis de casos y controles en la cohorte de seguimiento de dichas pacientes, mismas a las que se les dio seguimiento. La muestra fue agrupada en casos y controles para su análisis de acuerdo a los desenlaces buscados: Aborto, parto inmaduro, parto pre término, amenaza de parto pre término, ruptura prematura de membranas, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, acretismo placentario, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, restricción en el crecimiento intrauterino, defectos al nacimiento y diabetes gestacional.

Se utilizó SPSS versión 17 para el cálculo de los múltiplos de la mediana de las determinaciones, se compararon con prueba t de Student y U de Mann Whitney cuando resultó apropiado, se calcularon riesgos relativos e intervalos de confianza para puntos de corte específicos de unidades MoM. La correlación entre múltiplos de la mediana y variables continuas se realizó mediante prueba de correlación de Pearson, se interpretó como estadísticamente significativos los estadísticos con p menor a 0.05. Se evaluó el peso de las variables para predecir el peso al nacimiento a través de la construcción de un modelo de regresión lineal.

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS

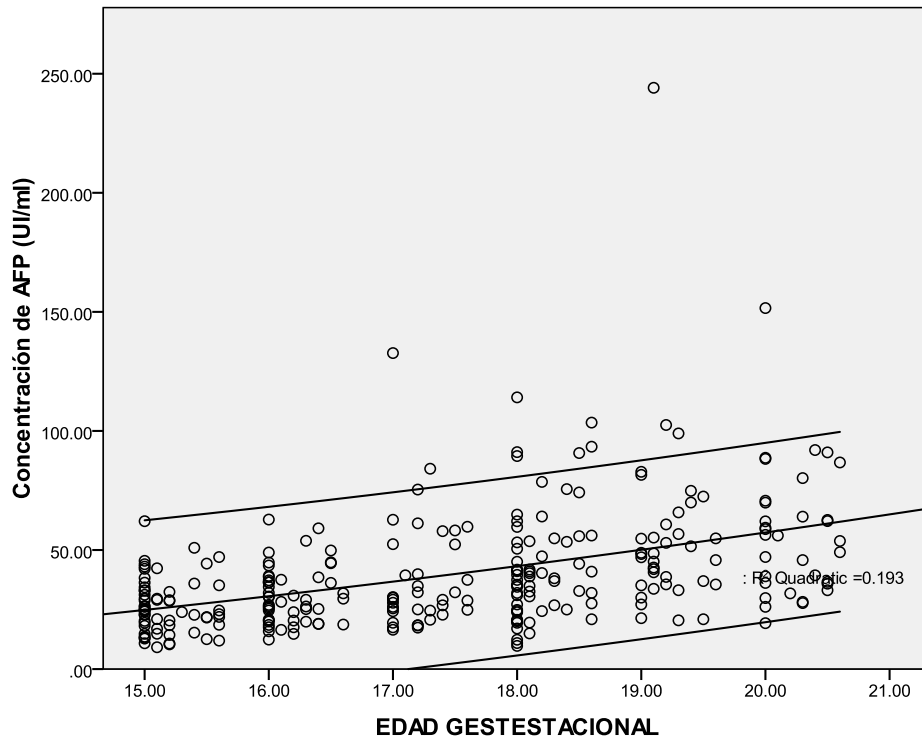
Se incluyeron para el análisis un total de 283 mujeres con embarazos de entre 15 y 20 semanas de gestación con seis días, la media de la edad materna fue de 28.3 años. El 33.8% de las pacientes cursaban su primer embarazo y el 90.1% tenían tres embarazos previos o menos.

Se observaron cinco casos de tabaquismo que no mostraron influir de forma significativa en la concentración sérica de AFP (p 0.58).

Se observaron diferentes concentraciones de AFP en U/ml a lo largo de las semanas de gestación evaluadas, ninguna de las muestras registro valores extremos sin posibilidad biológica para determinar. (Tabla 1, Ilustración 1)

Edad gestacional (semanas cumplidas)	Mediana (U/ml)
15	24.375
16	29.11
17	29.14
18	39.225
19	48.31
20	56.07

**Tabla 1: Medianas de la concentración de AFP por semanas cumplidas**



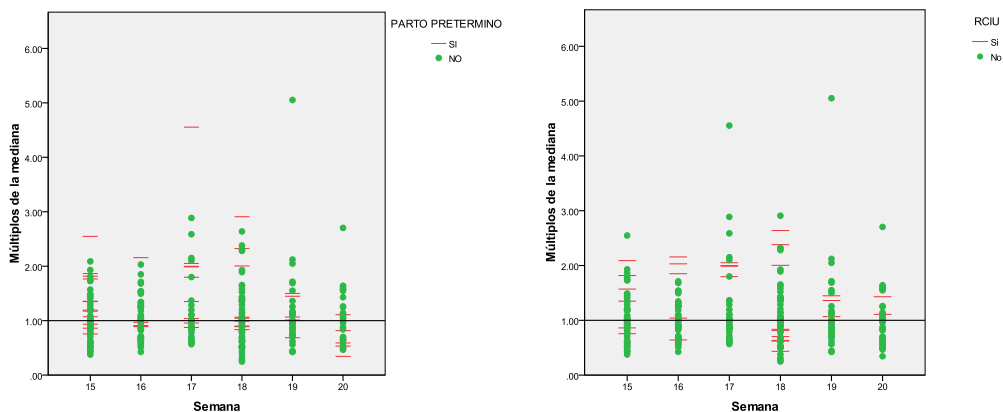
**Ilustración 1: Concentraciones de AFP (U/ml) entre las 15 y 20 semanas de gestación**

Los resultados en múltiplos de la mediana mostraron diferencias significativas para embarazos que culminaron con parto pre término, ruptura prematura de membranas, desprendimiento de placenta normoinserta, acretismo placentario y restricción en el crecimiento intrauterino. (Tabla 2)

Desenlace	Presente (MoM)	Ausente (MoM)	P*
Aborto (3/236)	0.586	1.13	0.25
Parto inmaduro (3/236)	1.2256	1.1233	0.49
APP (31/207)	1.1429	1.12	0.87
Parto pre término (39/200)	1.3318	1.0842	0.005
RPM (46/193)	1.2681	1.0904	0.01
EHIE (20/216)	1.3174	1.1137	0.07
DPPNI (3/236)	1.7209	1.1171	0.03
Acretismo placentario (3/236)	1.6814	1.1176	0.043
RCIU (28/211)	1.4154	1.0861	0.002
Diabetes gestacional (25/214)	1.0796	1.1299	0.86
Malformación (12/224)	1.5948	1.1026	0.07
Muerte perinatal (5/234)	1.12	1.11	0.97

**Tabla 2: Unidades MoM para los desenlaces evaluados. \* U de Mann Whitney**

El punto de corte de 1.5 U MoM incrementa el riesgo de parto pre término (RR 1.77, IC 95% 1.04 – 3.03), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (RR 3.67, IC 95% 1.59 – 8.49), acretismo placentario (RR 3.67, IC 95% 1.59 – 8.49) y restricción en el crecimiento intrauterino (RR 2.86, IC 95% 1.74 – 4.68). (Ilustración 2)



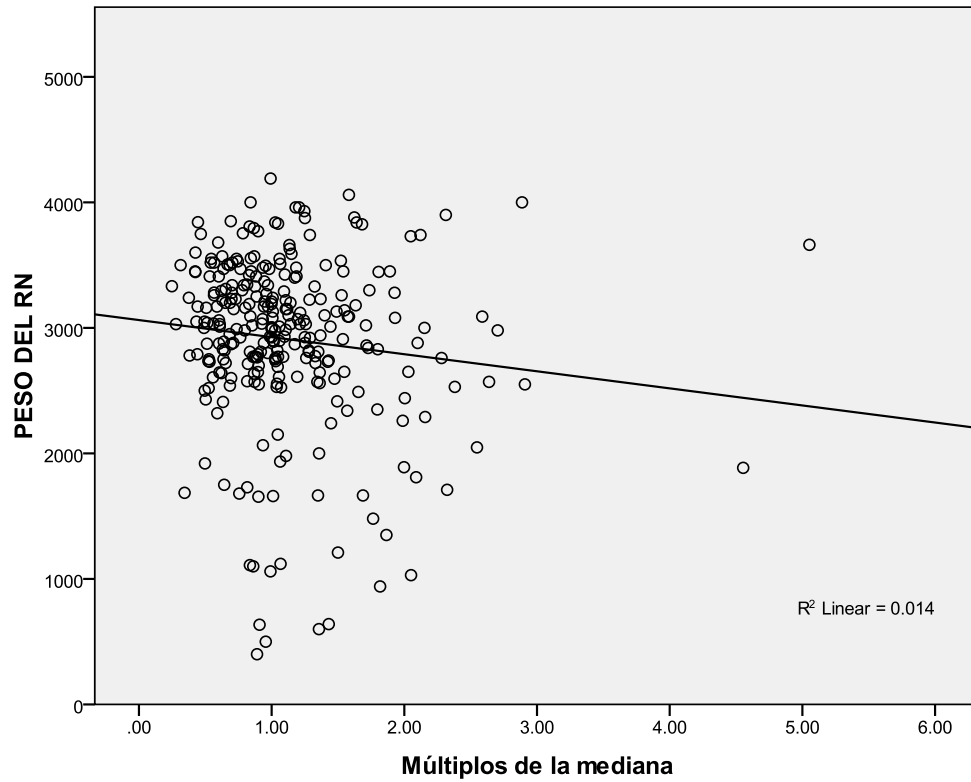
**Ilustración 2: Distribución de los casos de parto pre término y restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU)**

Los resultados de este estudio sobre el peso de los recién nacidos, mostraron una correlación negativa entre la concentración de AFP en múltiplos de la mediana ( $r = -0.12$ ,  $p = 0.047$ ). Encontramos una influencia significativa de las concentraciones de AFP en el segundo trimestre del embarazo con el peso al nacimiento. Dividimos las pacientes en tres grupos de acuerdo a las unidades MoM en  $<0.75$ ,  $0.75$  a  $1.5$ ,  $>1.5$  mostrando una diferencia de  $240$  g, sin observarse diferencias significativas entre los grupos (Tabla 3).

	N	Peso del recién nacido (g)	DE
$< 0.75$ U MoM	75	3057.91	446.8
$0.75$ a $1.5$ U MoM	153	2872.96	726.8
$> 1.5$ U MoM	52	2808.38	777.5

**Tabla 3: Pesos de los recién nacidos por grupo de comparación.  $p = 0.07$  (ANOVA)**

No se encontró correlación alguna con las semanas de gestación al nacimiento ( $P = 0.26$ ). (Ilustración 3)



**Ilustración 3; Correlación de la concentración de AFP en múltiplos de la mediana y el peso del recién nacidos.**

## CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN

El presente estudio confirma que el incremento de la AFP durante el segundo trimestre incrementa el riesgo para parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta normal inserta, acretismo placentario y restricción en el crecimiento intrauterino. Confirmándose así los hallazgos reportados por otros autores sobre dicha asociación. **¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.**

Se encontró una correlación negativa ( $r = -0.12$ ,  $p = 0.047$ ) entre los niveles de AFP y el peso del recién nacido. La comparación de las medias del peso de los recién nacidos mostró una diferencia de 250 g ( $p = 0.04$ ) entre el grupo de concentraciones por debajo de 0.75 U MoM (3057 g, IC 95% 2955 a 3161) y por arriba de 1.5 U MoM (2808 g, IC 95% 2592 a 3025). Algunos estudios sugieren que la diferencia en el peso en relación a la concentración de AFP es secundaria a diferencias en las proporciones de parto pretérmino, por lo que se deberá protocolizar el seguimiento de pacientes con AFP elevada en segundo trimestre, con embarazo a término, llevando dichos resultados a tablas de recién nacido mexicanos, para observar la relación entre las variables y determinar la utilidad de la misma como marcador de bajo peso al nacer.<sup>i, ii</sup>

En esta serie no observamos correlación significativa de las concentraciones con la edad gestación ( $r = -0.067$ ,  $p = 0.26$ ), las edades gestacionales entre los grupos no mostraron diferencias (ANOVA,  $p = 0.57$ ) y la concentración de AFP no predice adecuadamente la edad gestacional al nacimiento ( $\beta = -0.067$ ,  $p = 0.26$ ) en acuerdo con otros trabajos que sugieren que la concentración de AFP en el segundo trimestre es una variable independiente predictora de bajo peso al nacimiento, independiente de la edad gestacional.<sup>iii</sup>

Se encontró un incremento en la proporción de parto pretérmino a concentraciones elevadas de AFP: encontramos una incidencia del 13.4% por debajo del punto de corte de 1.5 U MoM y del 25.4% por arriba del mismo ( $p = 0.04$ ), esto ya ha sido reportado por otros autores,<sup>iv v</sup> quedando clara la relación de dicho marcador con este desenlace, sin embargo para decidir la toma de medidas profilácticas o terapéuticas, es necesario realizar más estudios ya que el meta-análisis realizado por Yuan concluye que la AFP tiene una alta especificidad pero una baja sensibilidad, observando que los puntos de corte utilizados son entre 2.0 a 2.5 MoM, además los estudios incluidos utilizan a la AFP como parte de un triple marcador y no se especifica cuál fue la causa del nacimiento pretérmino; por lo cual sería importante, realizar un estudio de pacientes con AFP elevada y parto pretérmino, analizando de forma detallada, estratificando las indicaciones de interrupción en embarazo pretérmino, para determinar la relación que existe entre la AFP y cada una de estas; así como ajustar el punto de corte de AFP a los encontrados en este protocolo. **¡Error! Marcador no definido.**

En cuanto a los DPPNI se encontró una diferencia significativa en las U MoM de AFP en segundo trimestre, el punto de corte de  $\geq 1.5$  U MoM incrementa el riesgo del desenlace (RR 3.67, IC 95% 1.59 a 8.49), lo cual se encuentra en relación a las posibles etiologías del DPPNI como son las principales



vasculopatías deciduales y la aterosclerosis aguda en las arterias espirales que se caracterizan por lo que conduce a una implantación superficial. En este sentido con el desprendimiento placentario es debido a una ruptura de las arterias espirales frágiles, ocasionando un hematoma retroplacentario y a su vez un desprendimiento. Los hematomas graduales suceden por la fragilidad de las arterias espirales y dicha sangre es rica en AFP, conduciendo a una elevación de la AFP en la paciente con DDPNI. Estas pacientes presentan sangrado transvaginal durante el segundo y tercer trimestre. **¡Error! Marcador no definido., ¡Error! Marcador no definido.,v** Se cuenta con estudio de ultrasonido, donde se observan alteraciones de la flujometría, así como la sonolucencia, la placenta aparenta ser más delgada, sin contar con estudios histopatológicos que reportan alteraciones en las mismas. **¡Error! Marcador no definido.**

En nuestro estudio no se presentó ninguna muerte fetal o neonatal temprana, lo cual ha sido reportado como significativo por otros autores correlacionándose con niveles bajos de AFP y elevados de HGC. Respecto al aborto en el presente estudio solo tuvimos 3 casos lo cual puede ser debido a que la toma de muestras de AFP se realizó a partir de la semana 15 de gestación lo que elimina los desenlaces adversos previos a esta edad gestacional.<sup>vi</sup>

De acuerdo a los resultados obtenidos en relación a la restricción del crecimiento intrauterino consideramos el beneficio de evaluar a la población de pacientes con AFP elevada, con ultrasonido y flujometría Doppler, pues los resultados de este estudio para dicho desenlace (RR 2.86, IC 95% 1.74 – 4.68), muestran una relación importante, encontrando otros autores que refieren la misma sugiriendo el ultrasonido para ver la presencia de disfunción placentaria mediante flujometría, donde se espera encontrar una elevación de la resistencia de las arterias uterinas pudiendo utilizarse la AFP como predictor, llevando un seguimiento más estrecho de dichas pacientes, desarrollando líneas de estudio del mismo relacionadas con resultados ultrasonográficos y flujometría.

Este estudio se realizó en pacientes sanas, deben tomarse en cuenta factores alternos que puedan modificar la concentración de la AFP para ser tomados en cuenta durante la asesoría de riesgo. Es necesario realizar otros protocolos de estudios que controlen de forma independiente el parto pretérmino y DPPNI para definir el peso predictivo sobre cada desenlace.

Consideramos de utilidad un análisis económico del uso de este marcador a nivel institucional por su bajo costo.

Los resultados de este estudio sobre el peso de los recién nacidos, se deberán analizar en estudios donde se dé un seguimiento a los diagnósticos de interrupción del embarazo ya que muchos de los recién nacidos, fueron de bajo peso por la interrupción del embarazo pretérmino. Por lo que se deberán realizar estudio en pacientes que presentaron elevación de AFP en segundo trimestre y embarazo de término, incluyendo los pesos de los recién nacidos en tablas de percentilas para peso en México.

Es de vital importancia contar con una curva de cuantificación de AFP con valores normales para la población mexicana.

## **CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES**

- Las concentraciones inexplicablemente elevadas de AFP en el segundo trimestre deben ser tomadas como factor de riesgo de bajo peso al nacimiento, parto pre término, DPPNI y acretismo placentario
- La vigilancia en este grupo de pacientes debe ser individualizada y deben de ser desarrollados protocolos de manejo durante el embarazo para este grupo de pacientes.
- La asesoría en este tipo de desenlaces debe de formar parte de la asesoría de riesgo al interpretar el triple o cuádruple marcador sérico de segundo trimestre cuando se han descartado alteraciones cromosómicas. Así como la evaluación de pacientes durante el primer trimestre y estudio complementarios para identificar pacientes de riesgo para desenlaces perinatales adversos.

# ANEXOS

## TEXTO DECLARATORIO DE CONSENTIMIENTO

**YO:** \_\_\_\_\_

NOMBRE DE PARTICIPANTE O 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 lo costos de la atención médica que se me deba brindar y que toda la información que se otorgue sobre mi 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 convenientemente 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 \_\_\_\_\_ del 200 \_\_\_\_.

Participante                      firma:

Testigo nombre y parentesco con la paciente

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_ telefono \_\_\_\_\_

Testigo nombre y parentesco con la paciente

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_ telefono \_\_\_\_\_

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Instituto Nacional de Perinatología**

**Isidro Espinosa de los Reyes**

“Determinación de de las diferencias en los niveles de Alfa Fetoproteína Sérica materna (AFP-SM) en el segundo trimestre de gestación (semana 15 a 20.6) ante algunos resultados perinatales adversos”.

CAPTURA DE DATOS PARA PRUEBA DE AFP

NO. DE MUESTRA: \_\_\_\_\_

FECHA DE TOMA	
NO. DE EXPEDIENTE	
PACIENTE	
TELEFONO	_____
DIRECCION	_____
FECHA DE NACIMIENTO Y EDAD	
FUM	
EDAD GESTACIONAL FUM	_____
FECHA DE USG	_____
EDAD GESTACIONAL POR USG	_____
EDAD GESTACIONAL POR DBP	_____
NO DE GESTACIONES	• P: C: A:
GESTACION MULTIPLE NO:	SI: 1: 2: 3:
PESO	KG
ESTATURA	MTS
TABAQUISMO NO:	SI:
CANCER NO:	SI: CUAL:
DIABETES NO:	SI: 1: 2:
INGESTA MEDICAMENTOS NO:	SI: CUAL:
USG ANORMAL NO:	SI: ESPECIFICAR:
MARCADORES BIOQUIMICOS	SI: CUALES:
HIJO PREVIO CON CROMOSOMOPATIA	SI: CUAL:
HIJO PREVIO CON DEFECTO CONGENITO	SI: CUAL:

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

Firma de la paciente.

## CURRICULUM VITAE

### DATOS PERSONALES

Nombre completo: Karla Osiris Peña Peláez.  
No. De cuenta UNAM: 506211351  
Lugar y fecha de nacimiento: Villahermosa, Tabasco, 27 de diciembre 1978.  
Nacionalidad: Mexicana.  
Sexo: Femenino.  
Estado Civil: Soltera.  
Registro Federal de Contribuyentes: PEPK781227 1Y5  
CURP: PEPK781227MTCXLR03  
Dirección particular: Minería 47, interior 308, Colonia Escandón, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11800.  
Teléfono: 5271-4395.  
Correo electrónico: karlaopp @ hotmail.com

### DATOS FAMILIARES

Datos del padre: Teófilo Herminio Peña Cortes.  
Edad 56 años.  
Escolaridad Posgrado.  
Datos de la madre: Emelia Olga Peláez Coccio.  
Edad 54 años.  
Escolaridad Carrera Técnica.

### FORMACION ACADEMICA O ESCOLARIDAD

Licenciatura: Universidad La Salle.  
Médico Cirujano.  
Periodo 1998-2003  
Fecha profesional: México D. F., 11 de enero 2003.  
Idiomas: Ingles traduce, habla y escribe 60%.  
Actualizaciones: Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

### EXPERIENCIA PROFESIONAL

- Médico Interno de Pregrado.  
Periodo 2002-2003  
Hospital General de Zona 1 y 2 del IMSS, San Luis Potosí.
- Médico Pasante.  
Periodo 2003-2004  
Centro de Salud Gabriel Garzón Cossa, La Joya, México D. F.,
- Residente de Ginecología y Obstetricia  
Periodo 2007-2010  
Instituto Nacional de Perinatología.
- Médico Pasante de Ginecología y Obstetricia  
Periodo Marzo 2009-Junio 2009  
Hospital General La Piedad, Michoacán.

### CONGRESOS.

- NOM-039-SSA2-2002 para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual.  
Hospital General de La Piedad Michoacán, 21 abril 2009.
- Osteoporosis y ejercicio. Jornadas Medicas de la Piedad, Michoacán.  
La Piedad, Michoacán, 29 mayo 2009.

FECHA DE ELABORACION DE ESTE CURRÍCULO: México D. F., 1 Agosto 2009.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Mesfin F, et al. Alpha fetoprotein-derived antiestrotrophic octapeptide. *Biochimica et Biophysica Acta* 1501 2000: 33-43.
- 2 Mizejewski G. Levels of Alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet and Gynecol Surv* 2003; 58:804-826
- 3 Van Furth, R, Adinoffi, M. In vitro synthesis of the fetal  $\alpha$ 1-globulin in man. *Nature* 1969;222: 1296
- 4 Gitlin D, Boesman M. Serum - fetoprotein, albumin, and  $\alpha$ -G globulin in the human conceptus. *L. Clin. Invest* 45: 1826-1966.
- 5 Clarke P, Gordon Y, Kitau M. Alpha-fetoprotein levels in pregnancies complicated by gastrointestinal abnormalities of the fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1976; 83:33
- 6 Gitlin D. Normal biology of  $\alpha$ -fetoprotein. Part I Biology of  $\alpha$ -fetoprotein. *Ann N. Y. Acad Sci* 1975;259:7
- 7 Haddow J, Macri J, Munson M. The Amnion regulates movement of fetally derived alphafetoprotein in to maternal blood. *J. Lab. Clin. Med* 1979; 94:344
- 8 Gitlin D, Perricelli A, Gitlin G.M. Synthesis of  $\alpha$ -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer res* 1972; 32: 979
- 9 Ronald L, Thomas J, Karin J. Evaluations in maternal serum alpha fetoprotein: A Review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1990; 45: 269-283.
- 10 Hernandez L.H, Rodriguez A, Hernandez J, Rodriguez L. Niveles bajos de alfafetoproteina en suero materno como indicador de riesgo perinatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1997; 23(2-3): 108-114.
- 11 Wilkins-Haug L. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein: what is the appropriate follow-up? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1998. 10(6): 469-474.
- 12 Kupferminc M, Tamura R, Wigton T, Glassenberg R, Socol M. Placenta Accreta is associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet and Gynecol.* 1993; 82 (2): 266-269.
- 13 Brazorol W, Grover S, Donnenfeld A. Unexplained elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein level and perinatal outcome in an urban clinic population. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1994; 171(4): 1030-1035.
- 14 Grether P, Lam L, Espinosa M. Alfafetoprotina en suero materno para La deteccion de embarazos de alto riesgo. *Perinatol Reprod Hum.* 1995;9 (2):71-75.

- 15 Simpson J, Palomaki G, Mercer B, et al. Association between adverse perinatal outcome and serially obtained second-and third-trimester maternal serum -fetoprotein measurements. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1995; 173(6):1742-1778
- 16 Waller K, Lustig L, Cunningham G, et al. The associations between maternal serum alphafetoprotein and preterm birth, small for gestational age infant, preeclampsia, and placental complications. *Obstet and Gynecol.* 1996;88(5):816-822
- 17 Pahal G, Jauniaux E, Maternal serum biochemical screening for pregnancy complications other than aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9:379-386
- 18 Krause T, Christens P, Wohlfahrt J, et al. Second –Trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet and Gynecol* 2001;97(2):277-282
- 19 Baschat A, Harman C, Farid, et al. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: associations with high birth weight. *Obstet and Gynecol* 2002; 99: 531-535
- 20 Smith G, Wood A, Pell J, et al. Second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome. *N England J Med* 2004; 351:957-959
- 21 Dugoff L, Hobbins J, Malone F, et al. Quad Screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Am. J. Obstet Gynecol* 2005; 106:260-267
- 22 Smith G, Shah I, Crossley J, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet and Gynecol* 2006; 107:161-166.
- 23 Tikkanen M, et al. Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption. *Prenat Diagn* 2007;27:240-243
- 24 Yuan W, et al. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145:57-64
- 25 Hulley S, Cummings S. *Diseno de la investigacion clinica.* Barcelona, Doyma;1993 p 213
- 26 Smith M. Raised maternal serum alpha-fetoprotein level and low birth weight babies. *Br J Obstet Gynecol.* 1980;107:161-166
- 27 Gordon Y, Lewis J, Leighton M, Kitau M, Clarke P, Chard T. Maternal serum alpha-fetoprotein in level as an index of fetal risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133:422-424
- 28 Mariona F, Hassan M, Syner F, Chik L, Sokol R, Maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) and fetal growth. *J Perinatal Med.* 1984;12:179-183
- 29 Katz V, Chescheir N, Cefalo R. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45:719-726
- 30 Crandall B, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alphafetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:518-586



31 Chandra S, Scott H, Doods L, Watts C, Blight C, Van def Hof M. Unexplained elevated serum - fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 775-781.