



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

TITULO:

**Asociación de niveles de proteína plasmática A asociada
al embarazo con parto pretérmino y bajo peso al nacer**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. YASIU BUSTAMANTE QUAN

TUTOR:

DRA. EN C. DORA GILDA MAYÉN MOLINA

HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO, JULIO 2017



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.

Índice General

1. ANTECEDENTES TEÓRICOS.....	3
1.1. Introducción.....	3
1.2. Epidemiología.....	4
1.3. Marcadores bioquímicos.....	6
1.4. Antecedentes contextuales.....	7
2. JUSTIFICACIÓN.....	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	8
5. HIPÓTESIS.....	8
6. OBJETIVO PRIMARIO.....	9
7. OBJETIVO SECUNDARIO.....	9
8. METODOLOGÍA.....	9
8.1. Criterios de inclusión, exclusión, eliminación.....	9
8.2. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.....	9
8.3. Plan de análisis de los resultados.....	13
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	13
10. RESULTADOS.....	14
11. DISCUSIÓN.....	20
12. CONCLUSIONES.....	21
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
14. TABLAS	24
15. FIGURAS.....	25
16. ANEXOS.....	26

1. Antecedentes teóricos

1.1 Introducción

La atención prenatal se basa en la vigilancia obstétrica mediante consulta prenatal, ultrasonidos seriados, pruebas de vigilancia anteparto y otros estudios que nos ayudan a identificar riesgo de complicaciones, permiten una evaluación del estado de la madre y el feto; así como la anticipación de complicaciones para realizar las intervenciones necesarias y disminuir la morbi-mortalidad. Dentro de los estudios empleados durante el primer trimestre se encuentra el tamizaje bioquímico en suero materno, ultrasonido y estudios invasivos ¹.

El tamizaje es el proceso de analizar una muestra de la población con marcadores previamente identificados para una patología específica y definir puntos de corte para aquellos individuos con alto riesgo de presentarla. Los programas de tamizaje deben ser aplicables a la población, mientras que los estudios diagnósticos deben ser aplicables al individuo. El objetivo principal es emplear marcadores con suficiente sensibilidad para identificar una parte significativa de los individuos o en este caso de los embarazos afectados. Para determinar la utilidad de una prueba de tamizaje debemos considerar el valor predictivo positivo (VPP) que representa la proporción de pacientes con un tamizaje positivo que se encuentran afectados; así como el valor predictivo negativo (VPN) que es la proporción de pacientes con tamizaje negativo que están afectados ¹.

El método de tamizaje más utilizado para establecer un riesgo individual para trisomía 21 (T21) se le conoce como doble marcador combinado de primer trimestre, el cual se realiza entre las semanas 11.0 y 13.6 de la gestación; incluye la subunidad beta de gonadotrofina coriónica (beta hCG) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), a su vez se incorporara la medición de la translucencia nucal (TN), un marcador ultrasonográfico de patología fetal que permite alcanzar una tasa de detección del 92%. En la actualidad no se considera suficiente emplear únicamente la TN para estimación de riesgo, ni los marcadores bioquímicos en forma aislada pues de manera individual su tasa de detección es baja, aproximadamente de un 70% ^{2,3}.

En las últimas décadas se ha observado la asociación de marcadores bioquímicos - que son empleados de manera rutinaria para el tamizaje de aneuploidías cromosómicas- con la función placentaria. En ocasiones se han encontrado aumento o disminución en marcadores bioquímicos semanas e inclusive meses antes del desarrollo de complicaciones^{4,5}.

Las complicaciones maternas y fetales del embarazo son mucho más comunes que las aneuploidias. A pesar de que estas se presentan en forma tardía durante el embarazo, se cree que se pueden originar de eventos ocurridos en primer trimestre y por lo tanto ser candidatas a tamizaje⁶.

Una desventaja es que a diferencia las aneuploidias, en la mayoría de los casos definidos como preeclampsia no se logra ver la evolución completa del cuadro clínico ya que la interrupción del embarazo es parte del tratamiento⁶.

1.2 Epidemiología

El parto pretérmino es un problema global por su morbilidad, mortalidad e impacto socio-económico. A nivel mundial, la prematuridad es responsable de 965,000 muertes de neonatos al año, y de 125,000 muertes adicionales de niños entre 1 a 5 años. Las secuelas de la prematuridad pueden afectar a un individuo a largo plazo, ya que aumentan el riesgo de parálisis cerebral, alteraciones en el aprendizaje y de enfermedades crónicas no-infecciosas en la edad adulta⁷.

En el último estudio reportado por la Organización Mundial de la Salud se describe un incidencia del 5-18% de nacimientos pretérmino en los 184 países estudiados con un promedio del 11.1%; más del 80% de estos nacimientos ocurren entre la semana 32 a la semana 37 y se calcula que más del 75% de las muertes por prematuridad se pueden prevenir. Los países con mayor incidencia de prematuridad son: India (23.6%), Pakistán (15.8%), Indonesia (15.5%), Filipinas (14.9%), República Democrática del Congo (14.9%), Bangladesh (14%), Nigeria

(12.2%), Estados Unidos de América (12%), Brasil (9.2%) y China (7.1%). El porcentaje de nacimientos pretérmino por cada 1,000 en América Latina es del 8.6%⁸.

Al año se calcula que 1 de cada 10 recién nacidos son prematuros a nivel mundial. Existen múltiples factores que contribuyen al aumento del parto pretérmino en las últimas décadas, por ejemplo aumento de la edad materna, uso de técnicas de reproducción asistida, gestaciones múltiples, partos pretérmino por indicaciones médicas y cesáreas. Martin en 2013 reportó en Estados Unidos que las mujeres de raza negra no-hispánica tienen la mayor incidencia de nacimientos pretérmino (16.27%), seguido de las mujeres de raza hispana (11.31%) y las blancas no hispánicas (10.17%)^{8,9,10}.

El bajo peso al nacer continúa siendo un problema de salud global, se asocia a consecuencias tanto a corto como a largo plazo, representando más de 20 millones de nacimientos al año. Uno de los objetivos del milenio es disminuir un 30% de los infantes con bajo peso al nacer para el 2025. Hay una amplia variación de la prevalencia a nivel mundial, en América Latina se estima en 9%¹¹.

En México, del 2007 al 2012 se reportaron 3,135,755 nacimientos en el Instituto Mexicano del Seguro Social de los cuales el 7.7% se clasificaron como pretérmino; al dividirlo por nivel de atención la frecuencia fue del 6.8% en segundo nivel y del 13.7% en Unidades Médicas de Alta Especialidad o tercer nivel. Al analizar el porcentaje de recién nacidos prematuros por estado, los de mayor frecuencia fueron: Aguascalientes (9.2%), Zacatecas (8.8%); Estado de México zona poniente (7.7%) y zona oriente (6.6%)¹².

En un hospital de segundo nivel del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado en la Ciudad de México se registraron 4,058 nacimientos en un periodo de dos años de los cuales 260 fueron pretérmino, con

una prevalencia del 6%; en estos se presentaron 15 casos de neumonía y 10 casos de sepsis¹³.

1.3 Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos maternos y el ultrasonido fetal han sido empleados para detectar aneuploidias en primer trimestre; estudios previos han encontrado el potencial de estos marcadores para predecir además diversas complicaciones obstétricas¹⁴.

Un nivel inexplicable de un marcador bioquímico materno se define como un nivel anormal después de la confirmación de la edad gestacional por ultrasonido y exclusión de patología fetal y/o placentaria¹⁵.

La ausencia de aneuploidias y niveles anormales de PAPP-A se han asociado a resultados perinatales adversos y complicaciones obstétricas. En especial los niveles bajos de PAPP-A en primer trimestre se relacionan a parto pretérmino, preeclampsia y restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU); mientras que los niveles elevados se asocian a placenta acreta y macrosomía¹⁶.

Las concentraciones de PAPP-A durante el embarazo se encuentran ligadas a la invasión del trofoblasto así como al volumen placentario, un volumen disminuido podría reflejar una placenta pequeña que a su vez traduce un flujo sanguíneo subóptimo resultado en un menor peso al nacer¹⁶.

Los niveles bajos de hCG en primer trimestre considerados como < 0.5 MoM se asocian a una mayor incidencia de peso al nacer por abajo de la percentila 10 con una RM 1.6; 95% IC 1.1-2.5¹⁵.

1.4 Antecedentes contextuales

Uno de los trabajos con mayor impacto acerca de este tema es el estudio FASTER publicado en 2004; donde se evaluó la relación de PAPP-A, hCG libre y TN en más de 30,000 casos. Se examinaron resultados como pérdida del embarazo mayor de 25 semanas, muerte neonatal, parto pretérmino, hipertensión gestacional, bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas y alteraciones placentarias. El nivel bajo de PAPP-A fue el marcador que más se asocio a resultados adversos, se encontró que por abajo de la percentil 10 tenía un “odds ratio” (OR) de 1.66 (95% IC, 1.39-1.79) para parto pretérmino y peso al nacer menor de la percentila 5 con un OR 2.43 (95%IC 2.10-2.80); se observo que en todos los casos, el riesgo tenía una relación inversamente proporcional a la percentila de PAPP-A. La única relación significativa que se observo con la fracción libre de la subunidad beta de hCG fue con la pérdida espontánea en embarazos de menos de 24 semanas, cuando la hormona se encontraba por debajo del percentil 1 con un OR 3.64; 95% IC 1.96-6.76; $p < .001$ con un valor predictivo negativo del 99.1% y un valor predictivo positivo del 2.8%¹⁷.

En 2016, Pummara y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en Taiwan donde se analizó una cohorte de la población de 32 hospitales. En base al resultado de marcadores bioquímicos se dividió a la población en dos grupos: con niveles normales de PAPP-A considerados por arriba del percentil 10 o equivalentes a 0.53 MoM y otro grupo con niveles bajo de PAPP-A. Se observo la correlación de MoM con los nacimientos a término y pretérmino; se obtuvo un riesgo relativo de 2.37 para nacimientos antes de la semana 37 y de 3.79 para nacimientos antes de la semana 34. Lo que concuerda con hallazgos de Gundu y colaboradores donde se encontró una mayor incidencia de partos pretérmino y recién nacidos pequeños para la edad gestacional, en las pacientes con PAPP-A por abajo de la percentila 10 en comparación a pacientes con niveles normales¹⁸.

2 JUSTIFICACIÓN

La investigación es relevante ya que la prematuridad y el bajo peso al nacer representa un aumento de morbilidad y mortalidad fetal, lo que se traduce en un problema de salud pública. Se recomienda que todas las mujeres embarazadas en México tengan acceso a una prueba de tamiz prenatal para aneuploidías. Ante la ausencia de anomalías cromosómicas o estructurales las alteraciones en los marcadores bioquímicos de primer trimestre se podrían asociar a un resultado perinatal adverso⁶.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones del embarazo como parto pretérmino y bajo peso al nacer aumentan la morbilidad y mortalidad en el feto, así como los costos en salud pública. A pesar de que se ha investigado su fisiopatología en las últimas décadas y de su alta prevalencia, todavía no se cuenta con métodos de prevención o de diagnóstico oportuno apropiado.

Las alteraciones en los marcadores bioquímicos utilizados en el tamizaje de primer trimestre para cromosopatías, se han relacionado con cambios tempranos en el embarazo que podrían estar asociados con complicaciones como prematuridad y bajo peso al nacer.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Las mujeres con niveles bajos de PAPP-A en la prueba combinada de primer trimestre presentan mayor número de complicaciones como prematuridad y recién nacidos con peso bajo?

5.HIPÓTESIS

Los recién nacidos de mujeres con niveles bajos de PAPP-A durante el primer trimestre del embarazo presentan con mayor frecuencia prematuridad y bajo peso al nacer.

6.OBJETIVO PRIMARIO

Describir la frecuencia de asociación de niveles bajo de PAPP-A y complicaciones del embarazo como prematuridad y bajo peso al nacer.

7.OBJETIVO SECUNDARIO

Describir si existe una asociación en las pacientes que tuvieron niveles altos de beta hCG en el tamizaje de primer trimestre y la ocurrencia de parto pretérmino y/o bajo peso al nacer.

8.METODOLOGÍA

8.1Criterios de inclusión, exclusión, eliminación

Criterios de inclusión

Mujeres con embarazos únicos que se realizaron estudio de tamiz combinado de primer trimestre cuyo seguimiento se llevó a cabo en el Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM) y cuya cuantificación de biomarcadores se realizó en la Unidad de Genética del Hospital Ángeles Lomas del 1°de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012.

Criterios de exclusión

Mujeres con embarazo gemelar

Criterios de eliminación

Pacientes con expedientes incompletos

8.2.Procedimientos para la recolección de información, recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.

Se trata de un estudio comparativo, de procedimiento, observacional y retrolectivo.

La información se obtuvo a partir de bases de datos pre-existentes, empleando un manual operativo, hoja de recolección de datos y hoja de Excel (Anexo 1). Dicha información fue recabada en su mayoría por el investigador principal, apoyado por personal de la Unidad de Genética.

- a) Una base de CEPAM del 1° de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012, tomada de los expedientes clínicos de las mujeres embarazadas que se realizaron por indicación de su médico gineco-obstetra y como parte del cuidado prenatal, marcadores bioquímicos en suero materno de primer trimestre.
- b) PRISCA 5 Software to Calculate Risk of Trisomy 21, Trisomy 18, Neural Tube Defects, and control PRISCA Medians 2009
- c) Tres bases de datos de estudios citogenéticos (cariotipo) en líquido amniótico, tejido de aborto y sangre periférica realizados en la Unidad de Genética

8.2.1 Variables

a) Independientes (Tabla 1)

- **Parto pretérmino** definido como el nacimiento entre las semanas 20.0 a la 36.6; el diagnóstico se realiza de manera clínica generalmente con contracciones uterinas regulares acompañados de cambios cervicales como dilatación, borramiento o ambos⁸.

- **Bajo peso al nacer** definido por un peso al nacimiento por abajo de 2,500 g. Para los nacimientos pretérmino se utilizan las tablas de crecimiento de Fenton,

considerando bajo peso al nacer por abajo de la percentila 3 o dos desviaciones estándar para edad y sexo^{19,20}.

b) Dependientes (Tabla 2)

Primer trimestre, marcadores bioquímicos en sangre materna

- La muestra se toma entre las semanas 10.0 a 13.6 de gestación calculada en orden de preferencia por la exactitud que representa a través de:
 - a) Ultrasonido de primer trimestre
 - b) Fecha de última menstruación (FUM)
- Se cuantifican en ng/mL
- Se emplea el equipo Immulite 1000 (Fig. 1)
- Para el análisis de riesgo se empleó el programa computacional Prisca® 2013, v.5 de Siemens Healthcare Diagnostics, el cual en forma automatizada realiza regresión logística con las variables incorporadas en forma manual empleando como referencia una base de datos de al menos 300 valores por semana gestacional y expresada en MoM. En forma aislada los MoM se consideran en un rango normal de 0.5 a 2.0, sin embargo el mismo programa incluye otras variables como la edad y el peso maternos para emitir una probabilidad numérica de riesgo fetal.

PAPP-A

Proteína plasmática asociada al embarazo-A, es una proteasa para la proteína de unión-4 del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF). Es sintetizada por el sincitiotrofoblasto. Los niveles bajos de PAPP-A se asocian con el aumento de la proteína de unión del IGF y con niveles bajos de IGF libre. Los IGF regulan el crecimiento controlando consumo de glucosa y aminoácidos por las células del trofoblasto en cultivo. Interviene en el control autocrino y paracrino de la invasión del trofoblasto en la decidua. Por lo que los niveles bajos de PAPP-A pueden asociarse con

condiciones obstétricas que estén relacionadas con la invasión del trofoblasto en el primer trimestre¹⁶.

Beta hCG

La gonadotropina coriónica humana es una hormona placentaria necesaria para el mantenimiento del embarazo, en etapas tempranas el trofoblasto secreta grandes cantidades de hCG. La beta hCG contiene 145 aminoácidos, su concentración puede ser hasta 5% de la hCG y su proporción disminuye gradualmente hasta 1% en segundo trimestre²¹.

Las concentraciones séricas durante las primeras 7 a 9 semanas del embarazo incrementan de manera exponencial duplicándose en promedio cada 1.5 días; los niveles máximos se alcanzan de la semana 8 a 10, después de la cual se presenta una meseta de la semana 15 a la 18. Para propósitos de tamizaje las concentraciones de beta hCG se expresan en MoM por cada semana de embarazo con referencia a una población²¹.

c) Variables confusoras (Tabla 3)

Diabetes gestacional

Las pacientes con diabetes gestacional están en mayor riesgo de enfermedades hipertensivas del embarazo, cesárea y desarrollar diabetes mellitus a lo largo de su vida. Los hijos de mujeres con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de complicaciones como macrosomía, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, distocia de hombros y trauma al nacimiento²².

Preeclampsia

La preeclampsia es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna con un estimado de 50,000 a 60,000 muertes relacionadas a nivel mundial por año. La hipertensión se asocia a morbilidad fetal en la forma de restricción del crecimiento intrauterino. Se ha intentado predecir el desarrollo esta enfermedad con biomarcadores así como realizar una terapia dirigida, algunos potenciales marcadores son el factor de crecimiento placentario PIGF, factor de crecimiento endotelial VEGF y la forma soluble de la endoglina²³.

Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)

Los fetos con bajo peso tienen una mayor asociación a un desenlace perinatal desfavorable y a óbito. Puede deberse insuficiencia placentaria, alteración en la regulación hormonal y causas genéticas. En edades gestacionales tempranas la RCIU puede alterar completamente la historia natural del embarazo²⁴.

8.3 Plan de análisis de los resultados

Se realizará estadística descriptiva y de acuerdo a las tendencias encontradas se valorará otro tipo de análisis.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que se trata de un estudio retrolectivo y la fuente de obtención fueron expedientes y bases de datos, se empleó carta de confidencialidad de datos establecida en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, cuyo ejemplo se encuentra en el Anexo 2²⁵.

10. RESULTADOS

Durante el período comprendido del 1° de enero 2010 al 31 de diciembre de 2012, se analizaron un total de 2,548 muestras para cuantificación de biomarcadores de primer trimestre en la Unidad de Genética. Se incluyeron aquellas que se habían realizado a pacientes de CEPAM lo que correspondió a 413 muestras, de éstas se excluyeron una por tratarse de embarazo gemelar y 139 por no localizarse el expediente y se eliminaron 32 por datos incompletos; la muestra final incluyó 241 estudios (58.35%) que cumplieron con los criterios de inclusión.

Estadística descriptiva

VARIABLES PREVIAS A LA PRUEBA:

Número de fetos: Se analizaron 242 estudios , todos eran embarazos únicos.

Raza: De las 241 pacientes, 172 eran hispanas y 69 judías (28.6%).

Peso: El peso promedio de la muestra al momento de la toma de los marcadores bioquímicos de primer trimestre fue de 60.5 kg. (rango 45.0 a 90.0 kg).

Número de gestas: La mayoría de las pacientes eran primigestas (n=73, 30.29%), seguida por dos (n=67, 27.80%) y tres gestas (n=56, 23.24%). El 18.26% (n=44) presentaron más de cuatro gestas.

Aborto previo: La mayoría de las pacientes (68.05%) no tenían abortos previos, el 20.33 (n=49) tenían un aborto previo y el 4.14% (n=10) presentaron abortos recurrentes.

Hijo previo con defecto congénito: Del total de la muestra el 4.15% (10) de las pacientes tenían el antecedente de un hijo con algún defecto congénito; siendo lo más frecuente trisomía 21 (2) y cardiopatía no especificada (2) las otras alteraciones congénitas que se presentaron fueron: luxación de cadera, displasia esquelética, acidosis tubular renal, polidactilia, trombofilia y síndrome de Turner.

Edad gestacional: La edad promedio en la que se realizó la toma de marcadores bioquímicos de primer trimestre fue a la semana 12.4 con un mínimo de 8.6 y un máximo de 16.3 semanas.

Otras condiciones patológicas previas al embarazo: Se buscaron patológicas preconcepcionales siendo la más frecuente hipotiroidismo en un 9.12% (22), ninguna paciente en el estudio reportaba ser diabética y se encontraron dos pacientes con hipertensión arterial sistémica. Otras enfermedades reportadas fueron: insuficiencia venosa (4), síndrome antifosfolípidos (4), epilepsia (3), trombofilia congénita no especificada (3), lupus eritematoso sistémico (2), trombocitopenia idiopática (2), esclerosis múltiple (1), espondilitis anquilosante (1), cardiopatía no especificada (1) y talasemia (1); se muestra en Figura 3.

Ingesta de medicamentos: Al momento de tomar los marcadores bioquímicos el 41.7% de las pacientes estaba consumiendo algún medicamento, el 13.6% dos medicamentos y el 4.13% tres medicamentos o más. El fármaco más frecuente fue ácido acetilsalicílico (33) seguido de progesterona (17) y levotiroxina (16).

Variables prueba (Dependientes):

Valores de biomarcadores:

Beta hCG, se presentó una media de 38.3 ng/ml, con un rango de 2.1 a 168.0 ng/dL. De las pacientes analizadas, 44 casos tenían una beta hCG por abajo del 0.5 MoM para la semana de gestación correspondiente

PAPP-A con una media de 3.8 ng/mL (0.5-14.3ng/mL), 15 pacientes con MoM menor de 0.5.

TN con un promedio de 1.5 mm, con un rango de 0.3 a 32.0, solo una paciente presentó una MoM mayor de 2.0 para la semana de gestación.

Hueso nasal, estuvo presente en todos los casos.

Variables post-prueba:

Hallazgos ultrasonográficos los 242 ultrasonidos de primer trimestre fueron reportados como normales o sin alteraciones.

Tabaquismo el 26.14% (63) tenía el antecedente de fumar previo al embarazo, no se reportaba índice tabaquico en ninguno de los expedientes.

Fertilización *in vitro*, 16 embarazos fueron logrados por técnicas de reproducción asistida.

Complicaciones del embarazo, el 4.56% (11) de las pacientes desarrollaron diabetes gestacional en este embarazo y el 2.90% (7) preeclampsia. Otras complicaciones del embarazo fueron restricción del crecimiento intrauterino en 9 casos y nacimiento antes de la semana 37 en el 6.22%. (Fig.4).

Peso bajo al nacer, se registro el peso de los recién nacidos de los expedientes de 2011 y 2012 (n=185) de los cuales se descartaron 3 al no tener información completa. El peso promedio fue de 2,992.60 g. con una mínima de 595 g. y una máxima de 4,080 g. El 4.9% presentaron un peso por debajo de los 2500grs.

Alteraciones de placenta, membranas y líquido amniótico. Al momento de la resolución del embarazo, no se encontro alguna placenta con alteraciones; hubo meconio en 4 casos y 6 casos de ruptura prematura de membranas.

Riesgo para T21.

Pre-prueba: el 43.98% (n=106) de las pacientes presentaron un alto riesgo para trisomía 21 con un punto de corte de 1 en 250. La edad promedio al momento de la toma de marcadores bioquímicos fue de 33.5 años.

Post-prueba: De las 106 pacientes con alto riesgo pre-prueba solo 10 tuvieron un alto riesgo postprueba.

Riesgo para T18.

Pre-prueba: 4 pacientes tuvieron un riesgo elevado para trisomía 18 con un corte de 1 en 100.

Post-prueba: Ninguna paciente tuvo riesgo elevado en el calculo de riesgo post-prueba.

Riesgo para T13+T18.

Pre-prueba: Se realizo un sub-análisis en las pacientes (121) del 2010 y 2011 donde se estimo riesgo para trisomía 13 y trisomía 18, donde solo una paciente tuvo alto riesgo.

Post-prueba: Ninguna paciente tuvo alto riesgo en los calculo post-prueba.

Resultados del Doble marcador combinado

Con el calculo de riesgo de marcadores bioquímicos más los datos ultrasonográficos solo 12 (4.9%) pacientes tuvieron un riesgo mayor de 1 en 250 para trisomía 21. De las cuales solo 4 pacientes se realizaron un estudio diagnóstico invasivo, todos los cariotipos resultaron euploides.

VALORES MoM ALTOS Y BAJOS. Distribución.

Después, se analizo la base de datos para el biomarcador PAPP-A, tomando como punto de corte el valor de los resultados se muestran en las tablas a continuación.

Tabla 4.1 PAPP-A MoM, distribución de variables n= 241								
	PAPP-A 1				PAPP-A 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.35 ó <	% Tot	1.36 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
No Pacientes	44	18.26	44	18.26		0.00	42	17.43
Diabetes Gest	0	0.00	7	4.76	4	4.40	3	7.14
Preeclampsia	1	6.67	6	4.08	1	1.10	1	2.38
Prematuridad	2	13.33	9	6.12	6	6.59	5	11.90
RCIU	0	0.00	5	3.40	4	4.40	3	7.14
Muerte fetal	1	6.67	2	1.36	0	0.00	0	0.00
RN ANL	2	13.33	6	4.08	2	2.20	2	4.76

Tabla 4.2 PAPP-A MoM, marcadores bioquímicos y traslucencia nugal n= 241								
	PAPP-A 1				PAPP-A 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.35 ó <	% Tot	1.36 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
TN MoM	0.82		0.91		0.90		0.90	
PAPP-A MoM	0.37		0.86		2.16		2.70	
Beta-hCG MoM	0.56		0.93		1.28		1.40	

Tabla 4.3 PAPP-A MoM, resultado DUO n= 241								
	PAPP-A 1				PAPP-A 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.35 ó <	% Tot	1.36 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
DUO NL	12	80.00	126	85.71	83	91.21	37	88.10
DUO T21	1	6.67	7	4.76	1	1.10	1	2.38
DUO 18+13	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
DUO T18	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

Tabla 5.1 PAPP-A MoM, distribución de variables 2011-2012 n=182								
	PAPP-A 1				PAPP-A 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.35 ó <	% Tot	1.36 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
No Pacientes	10	5.49	114	62.64	65	35.71	31	17.03
Diabetes Gest	0	0.00	6	5.26	3	4.62	2	6.45
Preeclampsia	1	10.00	6	5.26	1	1.54	1	3.23
Prematuridad	1	10.00	5	4.39	4	6.15	3	9.68
RCIU	0	0.00	4	3.51	3	4.62	2	6.45
Bajo peso al nacer	1	10.00	5	4.39	4	6.15	2	6.45
Muerte fetal	0	0.00	1	0.88	0	0.00	0	0.00
RN ANL	1	10.00	5	4.39	1	1.54	1	3.23

Tabla 5.2 PAPP-A MoM, marcadores bioquímicos y traslucencia nugal 2011-2012 n=182								
	PAPP-A 1				PAPP-A 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.35 ó <	% Tot	1.36 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
TN MoM	0.88		0.94		0.92		0.91	
PAPP-A MoM	0.36		0.87		2.19		2.78	
Beta-hCG MoM	0.55		0.93		1.27		1.30	

Tabla 5.3 PAPP-A MoM, resultados de DUO 2011-2012 n=182								
	PAPP-A 1				PAPP-A 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.35 ó <	% Tot	1.36 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
DUO NL	10	100	107	93.86	64	98.46	30	96.77
DUO T21	0	0.00	7	6.14	1	1.54	1	3.23
DUO T18	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

Tabla 6.1 B-HCG MoM, distribución de variables 2011-2012 n=182								
	B-HCG 1				B-HCG 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.07 ó <	% Tot	1.08 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
No Pacientes	36	19.78	117	64.29	64	35.16	17	9.34
Diabetes Gest	4	11.11	7	5.98	2	3.13	0	0.00
Preeclampsia	0	0.00	5	4.27	2	3.13	0	0.00
Prematuridad	1	2.78	5	4.27	4	6.25	0	0.00
RCIU	0	0.00	5	4.27	2	3.13	0	0.00
Bajo peso al nacer	1	2.78	4	3.42	5	7.81	0	0.00
Muerte fetal	0	0.00	0	0.00	1	1.56	0	0.00
RN ANL	1	2.78	2	1.71	4	6.25	1	5.88

Tabla 6.2. B-HCG MoM, para marcadores bioquímicos y translucencia nual								
	B-HCG 1				B-HCG 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.07 ó <	% Tot	1.08 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
TN MoM	0.93		0.92		0.95		0.90	
PAPP-A MoM	1.18		1.25		1.52		1.67	
Beta-hCG MoM	0.37		0.65		1.81		2.78	

Tabla 6.3. B-HCG MoM, resultados de DUO								
	B-HCG 1				B-HCG 2			
	0.50 ó <	%Tot	1.07 ó <	% Tot	1.08 ó >	% Tot	2.00 ó >	%Tot
DUO NL	35	97	116	99.15	57	89.06	16	94.12
DUO T21	1	3	1	0.85	7	10.94	1	5.88
DUO T18	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

11. DISCUSIÓN

En este estudio se observó que las mujeres cuya PAPP-A cae por abajo de una MoM del 0.50 tienen un mayor porcentaje de prematuridad (13.3%) en comparación con las que se encuentran por arriba de MoM 0.50 e incluso arriba de la percentila 95% o el equivalente a MoM 2.00; lo que concuerda con el estudio realizado por Pummara y cols en 2016 con una incidencia del 8.5%¹⁸.

Dentro del mismo estudio recabamos el peso al nacer de los embarazos de 2011 y 2012 observando que las mujeres que se encuentran en los extremos de la PAPP-A ya sea menor a 0.53 o mayor a 2.00 tiene un mayor porcentaje de peso bajo la nacer. Esta asociación de bajo peso al nacer y valores menores de PAPP-A se ha comprobado en estudios previos por Baer y cols en 2015, pero no concuerda con los resultados dentro de este mismo estudio donde a mayor nivel de PAPP-A menor probabilidad de bajo peso al nacer (23.6% vs 6.8%) en embarazo a término, aunque en el estudio que realizamos no se dividió el bajo peso al nacer según edad gestacional¹⁶.

Como se mencionó previamente la PAPP-A se produce en el tejido placentario y la decidua por lo que la disminución en su excreción se podría asociar a alteraciones en la implantación. Al tener una placenta con una implantación deficiente, no existe un aporte correcto de nutrientes lo que explicaría su relación con el bajo peso al nacer. En cuanto al nacimiento pretérmino, como Smith y cols en 2007 describió la placenta expresa hormona liberadora de corticotropina, cuyas variaciones se relacionan al inicio de trabajo de parto²⁶.

En esta muestra el porcentaje de nacimientos pretérmino fue del 6.61% que se encuentra dentro de lo esperado a nivel mundial y por debajo del porcentaje de los países latinoamericanos (8.6%), pero consistente con cifras reportadas en otros estudios realizados en México^{8,12}.

No se cuenta con embarazos en mujeres adolescentes dentro de esta muestra, que es uno de los principales factores de riesgo para prematuridad y bajo peso al nacer; ya que la principal función de los marcadores bioquímicos es el tamizaje de cromosomopatías, las cuales se relacionan de forma inversamente proporcional a la edad materna por lo que ninguna adolescente se realizó el tamiz.

12. CONCLUSIONES

La muestra analizada en este estudio cuenta con adecuado control prenatal, además de menor frecuencia de factores de riesgo como obesidad y desnutrición, lo que también podría explicar la baja prevalencia de complicaciones en el embarazo a pesar de que la edad materna promedio (33.4 años) es mayor que la de otros estudios similares. Por otra parte, es importante considerar el tamaño de la muestra y su origen, ya que no es representativa de la población mexicana al tener casi una tercera parte de origen judío, que podría intervenir con el comportamiento de estos marcadores.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening- A historical overview. *Semin Perinatol.* 2016;40 (1): 12-22.
2. Benn P, Borell A, Chiu R et al., Position statement from the aneuploidy screening committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis, April 2013. *Prenat Diagn.* 2013; 32: p. 1-2.
3. Salomon LJ, Alfirevic Z, Billardo CM et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:102-113.
4. Rink BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol.* 2016;40(1):35-43.
5. Jelliffe-Pawlowski LJ, Shaw GM, Currier RJ et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first-and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 208:492.e1-11.
6. Bastek JA, Elovitz MA. The role and challenges of biomarkers in spontaneous preterm birth and preeclampsia. *Fertil Steril.* 2013; 99(4):1117-23.
7. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):74-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007.
8. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
9. Frey HA, Klebanoff. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):68-73.
10. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. National vital statistics reports, 64. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015. p. 1e65.
11. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief (http://www.who.int/nutrition/topics/globaltargets_lowbirthweight_policybrief.pdf, accesado el 12 de junio de 2016)
12. Minguet-Romero R, Cruz-Cruz PR, Ruíz-Rosas RA, Hernández-Valencia M. Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007-2012). *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:465-471
13. Cornejo-García K, García-Cruz ME, Huerta-Alvarado S, Cortes-Reyes C, Castro-Herrera GA, Hernández PR. Factores asociados con el parto prematuro en un hospital de segundo nivel. *Rev Esp Med Quir.* 2014;19:308-315.
14. Gundu S, Kulkarni M, Gupte S et al. Correlation of first-trimester serum levels of pregnancy-associated plasma protein A with small-for-gestational-age neonates and preterm births. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;133 (2): 159-63.
15. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F et al. Obstetrical complications Associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynecol Can.* 2008;30 (10) : 918-49

16. Baer RJ, Lyell DJ, Norton ME. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.019. Epub 2015 Dec 30.
17. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1446–51.
18. Pummara P, Tongsong T, Wanapiak C et al. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(1): 72-5.
19. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Matern Child Health J.* 2016. DOI: 10.1007/s10995-016-2131-9
20. Fenton TR, Kim JH. A systemic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2013;59:1-13.
21. Stenman UK, Alfthan H. Determination of human chorionic gonadotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2013;27(6):783-93.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.
23. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406–16.
24. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36 (2): 86-98. DOI: 10.1159/000357592
25. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
26. Smith R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007; 356:271-83.

14. TABLAS

Tabla 1. Variables independientes (primarias). Se expone la definición de las variables independientes así como los criterios/mediciones que se tomaron en comparación con el estándar de oro para el diagnóstico.

Nombre	Definición	Medición e interpretación	Estándar de oro
Parto pretérmino	Nacimiento antes de las 37 semanas	Nacimiento antes de la semana 37 o menos de 259 días ⁸	Ultrasonido de primer trimestre para edad gestacional
Bajo peso al nacer	Menos de 2500grs	Por debajo de percentila 3 para nacimientos a término y pretérmino ²⁰	Curvas de Fenton 2003

Tabla 2. Variables dependientes (secundarias). Se tomaron como variables dependientes ambos marcadores bioquímicos en sangre materna procesados en la Unidad de Genética con el mismo equipo Immulite 1000.

Nombre	Definición	Medición
hCG fracción beta (βhCG)	Sintetizada en el sincitiotrofoblasto. Su función es mantener el cuerpo lúteo al inicio del embarazo ¹⁶	11.0 a 13.6 semanas de gestación (sdg) Unidades: ng/ml Quimioluminiscencia, Immulite 1000®
Proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)	Proteasa para la proteína de unión-4 del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF). Es sintetizada por el sincitiotrofoblasto ²¹	11.0 a 13.6 sdg Unidades: mUI/ml Quimioluminiscencia, Immulite 1000®

Tabla 3. Variables confusoras. Existen complicaciones en el embarazo que pueden modificar marcadores bioquímicos por su relación con la función placentaria, se tomaron las siguientes deficiones para el diagnóstico o para su exclusión.

Nombre	Definición	Medición
Preeclampsia	Síndrome que incluye el desarrollo de hipertensión secundaria de nuevo inicio en la segunda mitad del embarazo; usualmente acompañada de proteinuria de reciente inicio, alteraciones visuales, cefalea, epigastralgia y edema súbito ²²	Medición de presión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor, presión arterial diastólica de 90 mmHg o mayor después de la semana en dos ocasiones al menos con dos horas de diferencia. Presión arterial diastólica 160mmHg o mayor o presión diastólica 110mmHg o mayor confirmada en intervalo corto; y proteinuria con 300mg o más en 24 horas o un radio proteína/creatinina igual o mayor a 0.3 o dipstick de 1+. En ausencia de proteinuria se puede presentar trombocitopenia, insuficiencia renal, alteración de la función hepática, edema pulmonar o síntomas visuales ²²
Diabetes gestacional	Condición en donde la paciente desarrolla intolerancia a los carbohidratos con el inicio de embarazo ²³	Un valor en curva de tolerancia a glucosa con 75 grs que exceda 92mg/dl en ayuno, 180mg/dl a la hora y 153 mg/dl a las 2 horas.

		Dos valores alterados en la curva de glucosa con 100grs mayor a 95mg/dl en ayuno, 180 mg/dl a la hora, 155 mg/dl a las dos horas y 140 mg/dl a las tres horas ²³
Restricción del crecimiento intrauterino	Falla del feto para alcanzar su potencial de crecimiento ²⁴	Peso estimado por debajo de la percentila 10 asociado a signos en ultrasonido doppler sugestivos de redistribución hemodinámica ²⁴

15. FIGURAS

Figura 1. Corte sagital en ultrasonido de primer trimestre. Incluye solo cabeza y tórax superior, se observa separación entre membrana nuchal y membrana amniótica para medir translucencia nuchal.



Figura 2. Equipo Immulite 1000. Usado para realización de marcadores bioquímicos en la Unidad de Genética



Figura 3. Enfermedades crónico-degenerativas pre-existentes en pacientes estudiadas y número de casos por enfermedad

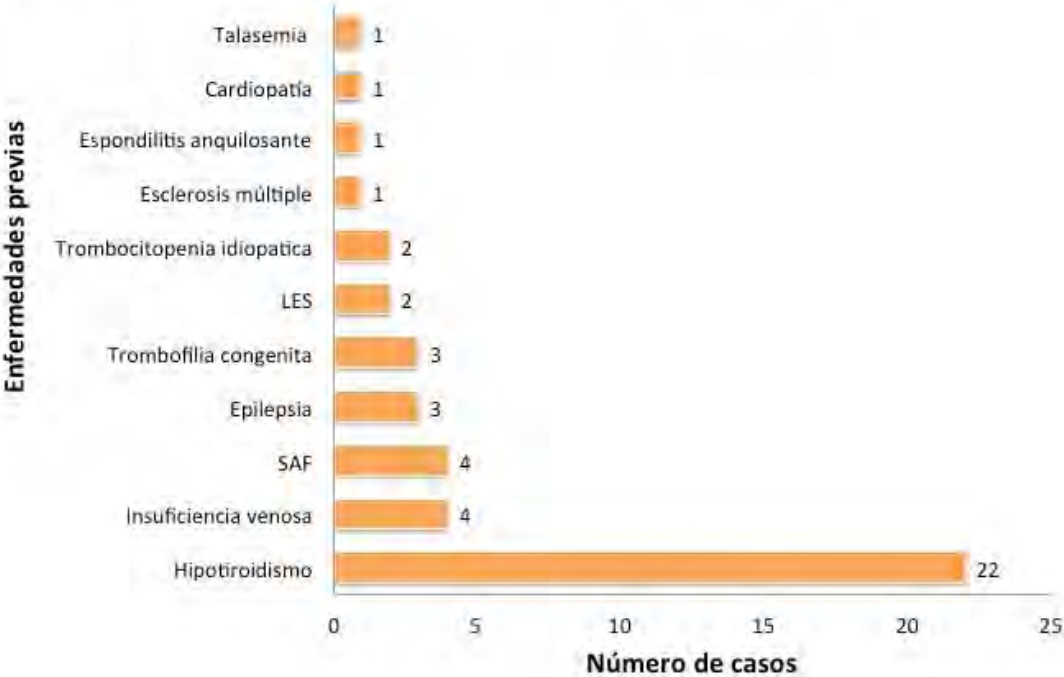
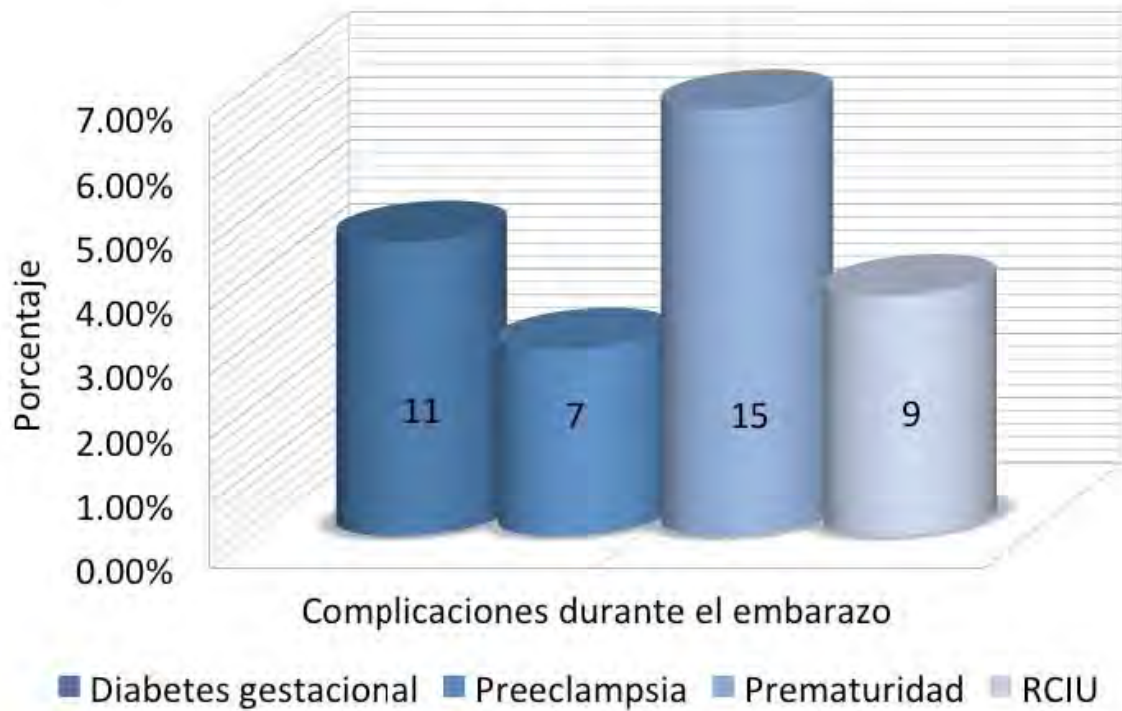


Figura 4 . Porcentaje de complicaciones durante el embarazo



16. ANEXOS

Anexo 1

Hoja de Excel para recolección de datos

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
1	CONSECU TIVO	NO_HA AÑO	ABO	FECHAS	RAZA	PESO	GESTA	ABORTO	PHD PREV ALT	ESPECIFIC AR-1	EDAD GEST TOMA	DIABETES	HAS	ENF TIROIDIA	OTRAS_ENF _MAT	ESPECIFICA R-2	MEDIC_1	MEDIC_2	MEDIC_3	DI USG	TABAQUISMO	IVF	DIABETES GESTAC	PREECLAMPSIA
2	1	089-2010	2010	1	H	61	2	0	SI	NO	8.6	NO	NO	NO	NO	NO	PROGESTERONA	ASA	PROGESTERONA	NO	NO	SI	NO	NO
3	2	092-2010	2010	1	H	66	1	0	NO	NO	13.2	NO	NO	NO	NO	NO	PARACETAMOL	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
4	4	026-2010	2010	1	H	52	1	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
5	5	013-2010	2010	1	H	61	4	1	NO	NO	12.6	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
6	6	031-2010	2010	1	S	56	1	0	NO	NO	16.3	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
7	8	094-2010	2010	1	H	59	9	5	NO	NO	12.0	NO	NO	NO	NO	NO	ASA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
8	9	001-2010	2010	1	H	54	7	3	NO	NO	12.2	NO	NO	NO	NO	NO	ASA	PROGESTERONA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
9	11	070-2010	2010	1	H	55	1	0	NO	NO	11.5	NO	NO	NO	NO	NO	PROGESTERONA	INDOMETACINA	NO	NO	NO	SI	NO	NO
10	14	089-2010	2010	1	H	62	2	0	NO	NO	12.0	NO	NO	NO	NO	NO	METOCLOPRAMIDA	RANTONA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
11	16	152-2010	2010	1	H	69	4	2	SI	CADERA	12.4	NO	NO	NO	NO	NO	PROGESTERONA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
12	17	168-2010	2010	1	H	58	1	0	NO	NO	13.0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO
13	18	189-2010	2010	1	S	59	5	1	SI	RODOPATIA	12.1	NO	NO	NO	NO	NO	METOCLOPRAMIDA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
14	20	266-2010	2010	1	S	53	3	0	NO	NO	12.0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
15	21	250-2010	2010	1	S	62	2	0	NO	NO	12.2	NO	NO	NO	NO	NO	PROGESTERONA	RANTONA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
16	22	276-2010	2010	1	S	52	3	0	NO	NO	12.1	NO	NO	SI	NO	NO	HIPOTIROID ISMO	CEFTRIMA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
17	23	246-2010	2010	1	H	60	2	0	NO	NO	12.2	NO	NO	NO	NO	NO	METOCLOPRAMIDA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
18	24	249-2010	2010	1	H	63	1	0	NO	NO	12.4	NO	NO	NO	NO	NO	ASA	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
19	25	239-2010	2010	1	H	64	3	1	NO	NO	12.4	NO	NO	NO	NO	NO	ASA	PROGESTERONA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20	26	283-2010	2010	1	H	54	2	0	NO	NO	12.6	NO	NO	NO	NO	NO	PROGESTERONA	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
21	27	237-2010	2010	1	H	62	2	0	NO	NO	13.0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
22	28	210-2010	2010	1	H	56	1	0	NO	NO	12.0	NO	NO	NO	SI	NO	EPILEPSIA	LAMOTRIGINA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
23	29	286-2010	2010	1	H	65	1	0	NO	NO	12.2	NO	NO	NO	NO	NO	PARACETAMOL	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
24	30	294-2010	2010	1	H	52	5	2	SI	DISFASIA ESQUELET ICA	13.5	NO	NO	NO	NO	NO	OMEPRAZOL	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
25	31	303-2010	2010	1	H	72	3	1	NO	NO	11.1	NO	NO	NO	SI	INSURGEN CIA VENOSA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
26	32	312-2010	2010	1	H	66	1	0	NO	NO	12.6	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
27	33	314-2010	2010	1	H	52	2	1	NO	NO	12.4	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
28	35	322-2010	2010	1	H	48	2	1	NO	NO	12.0	NO	NO	NO	NO	NO	CEFTRIMA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
29	36	329-2010	2010	1	H	63	2	1	NO	NO	13.1	NO	NO	NO	NO	NO	ASA	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
30	37	330-2010	2010	1	H	53	2	1	NO	NO	12.0	NO	NO	NO	NO	NO	MAGALDRATO	PLANTAGO	NO	NO	NO	SI	NO	SI
31	38	338-2010	2010	1	H	74	1	0	NO	NO	13.1	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
32	39	359-2010	2010	1	H	62	2	0	NO	NO	11.1	NO	SI	SI	NO	NO	HIPOTIROID ISMO	ALFAMETILDOPA	LEVOTIROXINA	NO	NO	NO	NO	NO
33	40	370-2010	2010	1	H	54	6	5	NO	NO	12.4	NO	NO	NO	NO	NO	ASA	PROGESTERONA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
34	41	336-2010	2010	1	H	54	3	2	NO	NO	12.1	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
35	42	392-2010	2010	1	H	66	2	0	NO	NO	12.4	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
36	43	416-2010	2010	1	H	67	1	0	NO	NO	13.0	NO	NO	SI	NO	NO	HIPOTIROID ISMO	LEVOTIROXINA	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Anexo 2

Carta de confidencialidad



HOSPITAL ANGELES LOMAS

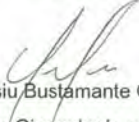
Marcadores bioquímicos de primer trimestre y su asociación con complicaciones obstétricas

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD


C. Yasiu Bustamante Quan, con Registro Federal de Contribuyentes número BUQY-890812-8A8, con domicilio en Avenida Vialidad de la Barranca sin número, Col. Valle de las Palmas, Huixquilucan, Estado de México, código postal 52763; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer real uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la revisión de los expedientes clínicos del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM) ubicado en el segundo piso del mismo hospital; así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal y sus correlativas en las entidades federativas, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto


Dra. Yasiu Bustamante Quan
Residente de Ginecología y Obstetricia
Hospital Angeles Lomas

Vo Bo


Dr. Samuel Karchmer Krivitzky
Director CEPAM
Hospital Angeles Lomas