



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Ginecología y Obstetricia.

Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga

Análisis de mono marcadores bioquímicos en el primero y segundo trimestre para predicción de efectos adversos del embarazo

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Romeo Sales Jiménez

ASESOR DE TESIS :

Dr. Ricardo Juan García Cavazos
Medico Especialista en Genetica Clinica
Director De La Escuela Superior de Medicina del Instituto Politecnico Nacional
Medico Adcrito del servicio Medicina Materno Fetal del Hospital General de Mexico
Dr Eduardo Liceaga.

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD:

Dr . Jesús Carlos Briones Garduño
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Director del servicio de Ginecolgía y Obstetricia del Hospital General de México
“Dr. Eduardo Liceaga”.
Correo electrónico: drcarlosbriones@yahoo.com Teléfono: 5544584640

CD. MX. [Enero. 2019]



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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	III
ABREVIATURAS	V
RESUMEN	VI
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>1</u>
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	1-9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	
111	
OBJETIVO GENERAL	111
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	111
HIPÓTESIS	
112	
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>113</u>
TIPO DE ESTUDIO	
113	
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	
113	
RITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	14
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	14
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS	17
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	21
<u>RESULTADOS</u>	<u>22-33</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>34-35</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>36-37</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>38-42</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>43</u>
I. CONSENTIMIENTO INFORMADO	43-44

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 [Causas de elevación AFP en suero materno]	7
Tabla 2 [Protocolo de Tamizaje Primer Trimestre].....	16
Tabla 3 [Complicaciones según grupos y valores MoM B-hCG].....	29
Tabla 4 [Total de Población con numero de casos por enfermedad].....	30
Tabla 5 [Comparaciones de MoM con evento adverso con prueba exacta de Fisher].....	31
Tabla 6 [Comparación MoM – Edad Gestacional – Efectos adversos].....	32
Tabla 7 [Pacientes con MoM normal o alterado que desarrollaron patología].....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 [Niveles de AFP según la edad Gestacional].....	8
Figura 2 [AFP y determinación según edad Gestacional].....	22
Figura 3 [AFP y determinación según edad Gestacional expresado en MoM].....	23
Figura 4 [B-hCG y determinación según edad Gestacional expresado en UI/ml].....	23
Figura 5 [B-hCG y determinación en segundo trimestre].....	24
Figura 6 [B-hCG, determinación en la semanas 11-14].....	24
Figura 7 [B-hCG expresada en MoM en semanas 11-14].....	25
Figura 8 [Resultados B-hCG].....	25
Figura 9 [Complicaciones Maternas y Perinatales B-hCG].....	26
Figura 10 [Complicaciones Maternas B-hCG].....	26
Figura 11 [Complicaciones Perinatales B-hCG].....	27
Figura 12 [valores B-hCG].....	27
Figura 13 [MoM B-hCG y desenlace materno perinatal]	28
Figura 14 [MoM B-hCG fuera de la mediana]	29

AGRADECIMIENTOS

En esta sección agradezco primeramente a mis padres, quienes me han apoyado desde el inicio, han sufrido cada desvelo conmigo, pero también cada alegría esto es por ustedes y para ustedes sin su apoyo no podría haber recorrido este camino.

A mi asesor el Dr. Ricardo García Cavazos, muchísimas gracias por involucrarme en este maravilloso proyecto, apoyarme y brindar su conocimiento para mi crecimiento profesional y personal. Siendo un ejemplo a seguir en cada aspecto de la vida.

A mis maestros quienes se esforzaron en mejorar mis habilidades, destrezas clínicas y quirúrgicas. Fomentando mis hábitos de estudio y así dejando una huella en mi crecimiento profesional. Imposible mencionar a todos, pero cada uno de ellos contribuyendo de forma especial durante estos 4 años.

A mis compañeros residentes, con quienes he compartido momentos inolvidables, muchos de alegría, algunos otros amargos, pero siempre confiando y contando con su apoyo. Aquellos que se han convertido en más que simples compañeros de trabajo, algunos a quienes considero mis amigos, hermanos. Agradezco a la vida por haber cruzado nuestros caminos y contar con ellos a lo largo de esta travesía que es la residencia médica. Sin ellos definitivamente no sería lo mismo.

Por último, al Hospital General de México por ser mi casa durante estos 4 años, formándome como médico, como persona y llevándome de el una gran cantidad de recuerdos.

ABREVIATURAS

hCG.	Gonadotropina Coriónica Humana.
P4.	Progesterona
aa.	Aminoácidos
kDa.	Kilodalton (peso molecular)
FUM.	Fecha de última menstruación.
hCGi.	Gonadotropina Coriónica Humana (forma intacta)
H-hCG.	Gonadotropina Coriónica Humana Hiperglicosilada
hCG α .	Gonadotropina Coriónica Humana subunidad alfa.
hCG β .	Gonadotropina Coriónica Humana subunidad beta.
LH.	Hormona Luteinizante.
FDS.	Hormona Folículo Estimulante.
TSH.	Hormona Estimulante de Tiroides.
mUI/ ml.	Milunidades internacionales sobre mililitros.
GnRH.	Hormona liberadora de gonadotropinas.
IGF-I y II.	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y II
IL.	Interleucina.
TNF.	Factor de Necrosis Tumoral
Ms-hCG.	(del inglés: maternal serum hCG.)
AFP.	Alfafetoproteína.
NT.	Tubo Neural.
NTDs.	Defectos de tubo neural.
AChE.	Acetilcolinesterasa.
MoM.	Múltiples de la mediana
RCIU.	Restricción del crecimiento intrauterino
DPPNI.	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

INTRODUCCIÓN

La placenta es el órgano que coordina el transporte de nutrientes y la excreción de los metabolitos entre la madre y el feto. Además, es el principal modulador de las fluctuaciones que se presentan en hormonas críticas durante la gestación, como la gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactógeno placentario, la progesterona (P4), el estradiol y el calcitriol, que mantienen en condición estable los órganos del sistema materno-fetal y permiten la tolerancia inmunológica ⁽¹⁾. A pesar de que la hCG es una hormona fundamental en el embarazo, alteraciones en su concentración se han correlacionado con defectos en la implantación, abortos espontáneos, desarrollo de tumores trofoblásticos, síndrome de Down, preeclampsia, entre otros.

Gonadotropina Coriónica Humana

Desde su descubrimiento en 1920 por Hirose, y en 1928 por Aschein y Zondek, su medición ha sido la base del diagnóstico de embarazo y se ha empleado también como marcador de tumores trofoblásticos y no trofoblásticos. Las primeras mediciones de hCG se realizaron con ensayos basados en la determinación de su bioactividad. A partir de 1960, fueron reemplazados por sistemas basados en la inmunorreactividad mejorando la calidad en resultados ⁽²⁾.

La hCG es una glicoproteína de 237 aminoácidos (aa) con masa molecular de 38 kDa formada por dos subunidades, una α y otra β codificadas por genes independientes. Es sintetizada por el tejido trofoblástico normal (en el embarazo) y patológico (mola hidatiforme y coriocarcinoma), por algunos tumores (carcinoma testicular u ovárico de tipo germinal) y en bajas concentraciones por hipófisis.⁽¹⁻³⁾ Las formas moleculares de la

hormona varían cuali y/o cuantitativamente en las distintas situaciones clínicas, por lo que es importante conocer estas variaciones y tenerlas en cuenta cuando se aplica la medición de hCG al diagnóstico de embarazo, como marcador oncológico o en el screening de Síndrome de Down.⁽⁴⁾

Durante un embarazo normal, la concentración de hCG comienza a aumentar en suero entre los 7 y 11 días después de la ovulación, es decir 21 a 25 días desde la fecha de última menstruación (FUM). Aumenta exponencialmente durante las primeras 5 semanas luego de la implantación, y alcanza el valor máximo en las semanas 8 a 10 desde la FUM. Después de la semana 12, comienza a descender lentamente, alcanzando niveles casi constantes desde la semana 20 hasta el término de la gesta. Existe una gran variabilidad individual en los niveles de hCG durante el embarazo. La forma predominante es la hCG intacta (hCGi) tanto en suero como en orina sin embargo además de la hCGi hay otras variantes de la hormona durante el embarazo, algunas de ellas de mayor relevancia y otras con funciones aun poco conocidas. ⁽²⁻⁵⁾

hCG Hiperglicosilada o Antígeno Trofoblástico Invasivo (ITA)

La variante hiperglicosilada de la hCG (H-hCG) es la forma predominante en las 3 semanas posteriores a la implantación del embrión; representa el 80% de la hCG producida en la primera semana, y es gradualmente reemplazada por otras isoformas, hasta alcanzar valores de entre un 25% a 1% después de la tercera semana post implantación. La presencia de esta variante en el comienzo del embarazo está relacionada al proceso de implantación e invasividad de las células trofoblástica. Lo que pudiera relacionarse con alteraciones en el proceso de placentación y consiguiente pérdida temprana de la gestación, aborto espontaneo o complicaciones materno-fetales en embarazos de segundo y tercer trimestre, también se ha descrito su aplicación para *Screening* de trisomía 21, pues durante el segundo trimestre de embarazo normal constituye menos del 3% del total de hCG, encontrándose aumentada hasta nueve veces en embarazos con Síndrome de Down. ⁽²⁾

ACTIVIDAD Y FUNCIONES.

La actividad biológica de la hCG depende de la integridad y correcto acoplamiento de las dos subunidades. El gen de la subunidad α de hCG (hCG α) está localizado en el cromosoma 6q21.1-23 y codifica para un polipéptido de 92 aa que es idéntico a la cadena α de las hormonas folículo estimulante, luteinizante y estimulante de la tiroides (FSH, LH y TSH). Por su parte, la subunidad β (hCG β) de 145 aa es rica en residuos de prolina en el dominio carboxilo terminal, lo cual le otorga la especificidad biológica para la interacción con su receptor. La hCG α está codificada por un solo gen mientras que la subunidad β puede ser codificada por seis genes distintos (hCG β 1, 2, 3, 5, 7 y 8), localizados en el cromosoma 19q13.3. La hCG lleva a cabo sus efectos al unirse con el receptor de LH/hCG, que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G y presenta amplia distribución en diferentes tejidos. Debido a la similitud estructural entre la hCG y la LH, ambas se unen al mismo receptor, aunque las acciones de la hCG son más potentes, ya que tiene mayor afinidad por el receptor y mayor vida media en la circulación sanguínea. El gen del receptor está localizado en el cromosoma 2q21. ⁽¹⁾

Las funciones mejor documentadas de la hCG están relacionadas con eventos reproductivos, particularmente con el embarazo. Se ha demostrado que la hCG es necesaria para evitar la luteólisis, así como para mantener la síntesis y la secreción de P4 por las células del cuerpo lúteo (esteroidogenesis del cuerpo lúteo). Otros estudios mostraron que la hCG promueve la diferenciación de las células placentarias y la angiogénesis e induce la producción de metaloproteinasas de matriz específicas que favorecen la invasión del trofoblasto en el endometrio. Asimismo, la hCG en la placenta regula la síntesis de las prostaglandinas y de los estrógenos, el rompimiento de glucógeno suprime la actividad de algunas enzimas proteolíticas e inhibe la infección de la placenta por el virus de inmunodeficiencia humana. Además, se ha implicado a la hCG como un agente inmunomodulador. ⁽⁹⁾ Por otra parte, y como es mencionado anteriormente la variante hiperglicosilada de la hCG se relaciona con la exitosa proliferación e invasión del citotrofoblasto en la decidua durante la implantación.

Además de las funciones descritas, la hCG disminuye la actividad contráctil del miometrio humano provocando la quiescencia uterina requerida para evitar amenaza de aborto. Adicionalmente, la hCG favorece la producción de testosterona y corticoesteroides en los testículos de los fetos masculinos y neonatos, respectivamente.

ORIGEN DE LA hCG DURANTE EL EMBARAZO

La hCG se expresa al inicio de la gestación en el estadio de seis a ocho células embrionarias y se secreta en el blastocisto siete días después de la fertilización in vitro, coincidiendo con el momento del desarrollo cuando se produce la implantación en el útero. Después de la implantación, el trofoblasto se diferencia en células de citotrofoblasto mononuclear veloso y citotrofoblasto extraveloso invasor, ambos con capacidad de expresar y secretar hCG⁽¹³⁾. El citotrofoblasto veloso prolifera y se fusiona para crear un tipo celular denominado sincitiotrofoblasto. El sincitiotrofoblasto tiene características endocrinológicas únicas que le permiten mayor producción de la hCG y expresión del gen que codifica para el receptor de hCG/LH que las células del citotrofoblasto.

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LA hCG DURANTE EL EMBARAZO Y SUS IMPLICACIONES

La concentración sérica de hCG es utilizada como indicador temprano del embarazo. Durante la gestación, la hCG se incrementa de forma lineal en las primeras nueve semanas de gestación, alcanzando en la décima semana valores de hasta 100,000 mUI/ mL en el plasma materno.

Las concentraciones bajas de hCG durante el embarazo se han correlacionado con la incidencia de abortos recurrentes. En contraste, se ha determinado que existe un incremento anormal de la concentración sérica de la hCG en mujeres que sufren preeclampsia. Además, la concentración de hCG β de pacientes con preeclampsia moderada fue menor a la de pacientes con preeclampsia severa, indicando que la severidad de la enfermedad se acompaña del incremento en la producción de hCG. Por otra parte, la aparición de tumores

trofoblásticos durante el segundo trimestre de gestación, así como la alteración cromosómica presentada en individuos con el síndrome de Down están asociados con mayor producción de hCG. Considerando lo anterior, es importante entender cómo se regulan las concentraciones de la hCG con el objeto de comprender su relación con dichas patologías.

MOLÉCULAS REGULADORAS DE LA PRODUCCIÓN DE LA hCG

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) está considerada como el principal inductor de la liberación de la hCG durante el embarazo, ya que la GnRH y su receptor son sintetizados por la placenta. Sin embargo, existen otras moléculas que activan la expresión y la secreción de la hCG durante la gestación, como la leptina, la corticotropina, la noradrenalina, la dehidroepiandrosterona, el ácido retinoico, la glicodelina A, la albúmina, el calcio, factores de crecimiento como el epidérmico, el fibroblástico, los IGF-I y II, la activina, las interleucinas (IL) IL-1, IL-6, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la hCG que regula su propia síntesis. Por el contrario, los inhibidores de la hCG descritos son la P4, la inhibina, la folistatina, la insulina, el calcitriol, el factor de crecimiento tumoral (TGF- α y β), la dopamina, neuropéptidos opioides como la endorfina y el neuropéptido Y, y factores de transcripción como c-Jun, Oct-3/4 y el receptor X del hígado (LXR). Lo anterior muestra que la regulación de la hCG es compleja y multifactorial, y que diferentes moléculas interaccionan para modular la cantidad adecuada de hCG durante el embarazo⁽²²⁾.

Las causas de la sobreproducción de hCG por parte de la placenta no está clara, sin embargo, estudios experimentales *invitro* en células del trofoblasto señalan patología placentaria como; infartos, cambios isquémicos, inflamación crónica focal o multifocal de las vellosidades coriales (villitis), trombosis intervillosa, inserción velamentosa del cordón umbilical. Y consiguiente hipoxia tisular como algunas de las responsables en aumento en la producción de ms-hCG durante el segundo trimestre de gestación. Algunas otras causas identificadas corresponden a trisomía 21 y mosaicismo placentario entre otras.

ALFAPROTEÍNA

La AFP descubierta por Abelev en 1963. Es una glicoproteína que se produce en el humano durante el desarrollo fetal en el hígado fetal y el saco vitelino. El gen de la AFP se localiza en el cromosoma 4 en la región 4q11-q22, es una proteína de 69 a 70 kDa, que consiste de una cadena polipeptídica de 590 residuos de aminoácidos y un contenido de carbohidratos de entre 3.0 a 5.0%. La vida media de esta proteína es de 5 a 7 días. La AFP es miembro de una familia multigénica, de gran homología con la albúmina.

El hígado se convierte en la principal fuente de AFP durante la gestación, ya que el saco vitelino degenera en el segundo trimestre. La concentración de esta proteína en el suero del feto es muy alta (1-10 mg/ml), y durante el segundo trimestre del embarazo es en promedio de 30 mg/ml. Posteriormente es secretada a la circulación fetal y, finalmente, localizada en el líquido amniótico en concentraciones de entre 7 y 20 µg/ml, durante las semanas 14 y 16 del embarazo. La síntesis de AFP declina gradualmente y desaparece de 6 a 12 meses después del nacimiento. Se ha sugerido que una función importante de la AFP durante la gestación podría estar relacionada con la supresión de la respuesta inmune de la madre durante el desarrollo del embrión⁽¹⁷⁾.

NIVELES Y CORRELACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Los niveles de alfafetoproteína varían de forma considerable durante la gestación normal. Se ha descrito que niveles elevados durante el screening prenatal temprano (11-13 semanas) se correlacionan de forma directa con defectos de tubo neural (Bredaki et al, 2012). Debido a que la mayoría de los defectos de tubo neural se presentan en parejas sin antecedentes familiares de esta naturaleza, la detección prenatal de estas alteraciones depende de estudios de rutina como determinación de MS-AFP y ultrasonido de primer trimestre.

Los niveles circulantes en sangre materna de AFP se encuentran elevados hasta en un 90% de fetos con defectos de tubo neural. Sin embargo, niveles elevados detectados durante el *screening temprano* no representa un diagnóstico de alteraciones NT, por lo que deberá siempre ser corroborado por estudios de imagen ultrasonográfica. Dentro de las etiologías

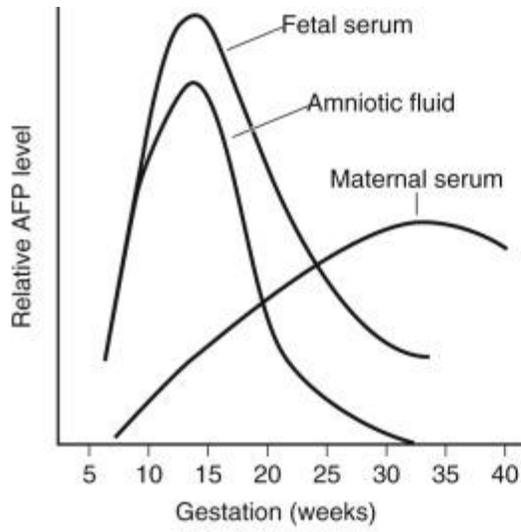
que pudieran presentarse con valores alterados de AFP encontramos los señalados en la tabla 1.

Debido a la alta sensibilidad de los signos cerebelares asociados NTDs, la mayoría de los centros hospitalarios confían exclusivamente en imagen por ultrasonido para su diagnóstico. Sin embargo, en mujeres con MS-AFP elevada y sin datos ultrasonográficos que expliquen estos resultados (embarazo múltiple, muerte fetal, anencefalia, espina bífida, defectos de pared abdominal, etc.) la amniocentesis puede ser empleada. Si la AFP en líquido amniótico se encuentra elevada y encontramos acetilcolinesterasa (AChE) presente, la posibilidad de estar frente a un defecto de tubo neural o de pared abdominal se hace plausible, a pesar de no ser detectado por ultrasonografía. Es por ello la importancia de marcadores bioquímicos, así como ultrasonográficos en el *Screening*.

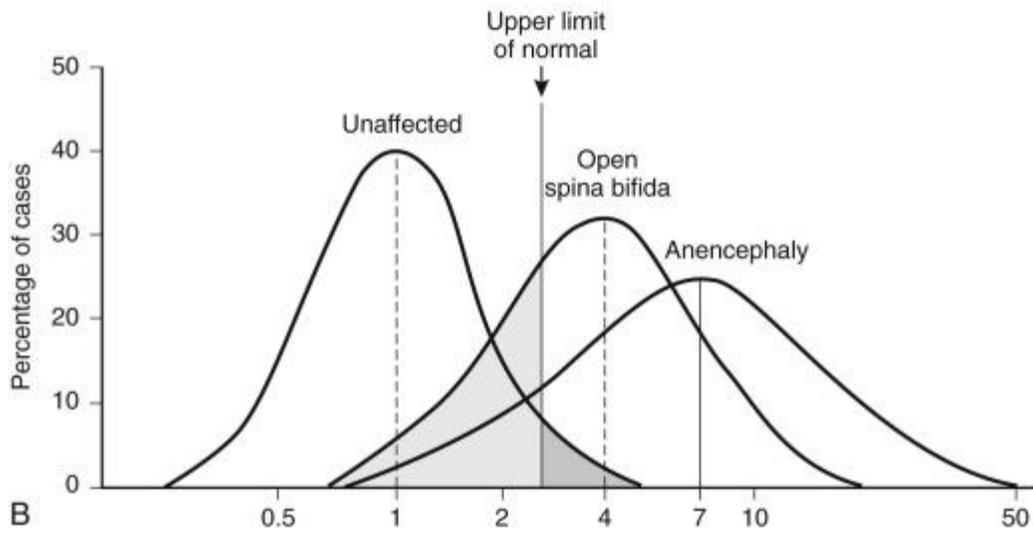
Tabla 1.

CAUSES OF ELEVATED MATERNAL SERUM ALPHA-FETOPROTEIN

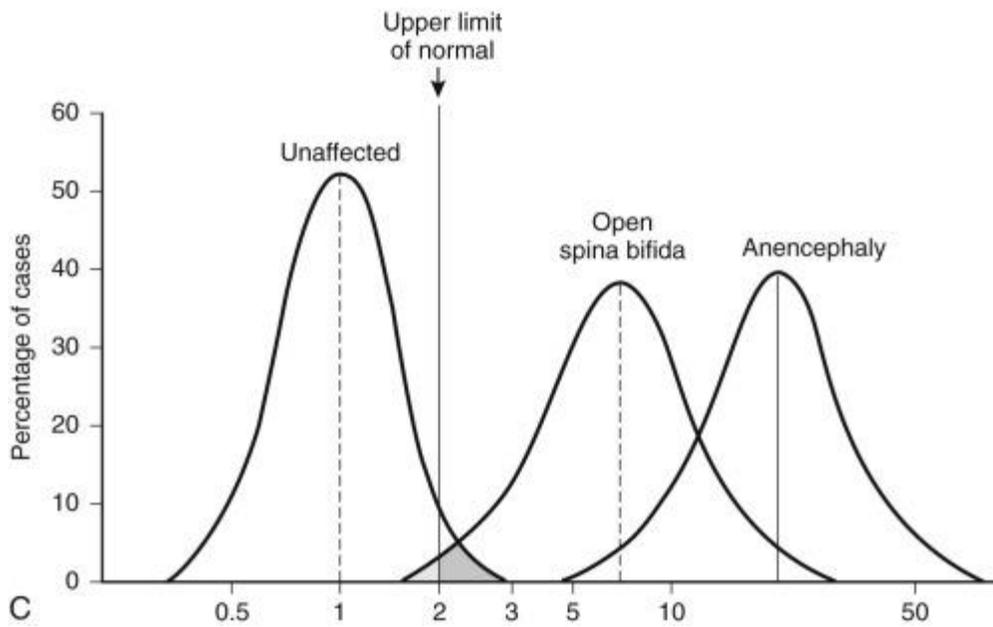
- Multifetal pregnancy
- Fetal death
- Fetomaternal transfusion
- Omphalocele and gastroschisis
- Congenital nephrosis
- Esophageal or duodenal atresia
- Polycystic kidney disease
- Renal agenesis
- Urinary obstruction
- Epidermolysis bullosa
- Cystic hygroma
- Cloacal exstrophy
- Cyclopia
- Normal (2% of pregnancies)



A



B



C

Alpha-Fetoprotein Levels Versus Gestational (Menstrual) Age.

Normal alpha-fetoprotein (AFP) levels in fetal serum, amniotic fluid, and maternal serum (MS) vary with gestational age. It is imperative to have accurate dating to evaluate AFP results properly. **(B)** MS-AFP at 16 to 18 weeks' gestation. (Percentage of cases vs. AFP levels, expressed as multiples of the median [MOM] along horizontal axis.) There is considerable overlap in the values of MS-AFP between normal pregnancies and those with fetuses affected with open spina bifida and anencephaly. This illustration demonstrates the overlap (*shaded areas* under the curves) when 2.5 MOM are taken to be upper normal. A cutoff of 2.0 MOM would detect more affected pregnancies but increase the rate of false positives and possible amniocentesis in normal pregnancies. *Lighter-shaded area*, False negatives (i.e., test negative, but NTD present); *darker-shaded area*, false positives (i.e., test positive, but fetus normal). **(C)** Amniotic fluid AFP at 16 to 18 weeks' gestation. (Percentage of cases vs. AFP levels, expressed as MOM along horizontal axis.) There is significantly less overlap between normal pregnancies and pregnancies with open NTDs. The shaded area under the curves to the left of 2 represents the false negatives, and the shaded area to the right of 2 represents the false positives. In practice, the false positives can be largely excluded by normal acetylcholinesterase levels in the amniotic fluid.

ALFETOPROTEINA Y SCREENING PARA ANEUPLOIDIAS

En aquellas pacientes que realizan *Screening* de primer trimestre, la determinación de AFP debe ser ofrecida entre la semana 16-20 para el diagnóstico de posibles defectos de tubo neural. Niveles elevados de AFP se asocian además de NTDs y defectos de pared abdominal, a gestación múltiple, restricción del crecimiento intrauterino, pérdida gestacional, preeclampsia, entre otros. Por otra parte, por debajo de la mediana se asocian con síndrome de Down.

Sin embargo, es necesario tomar en cuenta que los valores de AFP y su interpretación se encuentran directamente relacionados con las semanas de gestación. Por lo que el primer paso a realizar ante un resultado anormal será corroborar la edad gestacional y posteriormente valorar la necesidad de realizar amniocentesis.

Justificación

Desde las descripciones hechas por Langdon Down en 1866 en relación a las características fenotípicas de individuos afectados con trisomía 21, el advenimiento de marcadores ultrasonográficos y su descripción por Nicollaides 1998. El estudio de las malformaciones congénitas ha cobrado relevancia, siendo así que, durante los últimos años, investigaciones exhaustivas han pretendido desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y estudio de las células fetales que se encuentran en la circulación materna.

Se han desarrollado múltiples métodos de cribaje para diagnóstico prenatal los cuales incluyen marcadores ultrasonográficos y bioquímicos. Sin embargo, en los últimos años se ha visto la importancia de estos últimos para la predicción de resultados adversos durante la gestación. Específicamente el empleo de alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana durante el primero y segundo trimestre del embarazo. Ambos marcadores actualmente usados en; *Dúo Test*, *Triple Test* y *Cuádruple Test*, son de utilidad para la detección de trisomía 21 y alteraciones de tubo neural. Pero además se ha observado su papel para la detección y predicción de posibles complicaciones materno - fetales como insuficiencia placentaria, *abruptio placentae*, pérdidas gestacionales, muerte fetal previo a la semana 28, muerte perinatal, síndrome de muerte súbita del lactante, bajo peso al nacimiento, amenaza de parto pretérmino, hipertensión gestacional, preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino.

En el mundo, cada año se registran en los países en desarrollo 89 millones de embarazos no deseados, 48 millones de abortos, 10 millones de abortos espontáneos y 1 millón de mortinatos (Instituto Alan Guttmacher, 2017). La tasa de mortalidad materna en los países menos adelantados se mantiene en 436 muertes por cada 100.000 nacimientos, frente a 12 por cada 100.000 nacimientos en los países desarrollados. Para el año 2016 según los datos publicados por el banco mundial la tasa de nacimientos anual por 1000 habitantes era de 18,5 nacimientos/1.000 habitantes.

México tiene un índice de 2 millones 3 mil nacimientos anuales y cerca de 3 millones de embarazos, por lo cual existe una necesidad de fortalecer el cuidado en la salud materna y fetal buscando métodos accesibles, prácticos y económicos que nos permitan una intervención temprana con el afán de prevenir las complicaciones que generan morbilidad materna y perinatal en nuestra población.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la relación entre los niveles de alfafetoproteína y gonadotrofina coriónica humana durante primero y segundo trimestre de embarazo y la presencia de complicaciones durante la gestación. En la población de mujeres embarazadas del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Objetivos Específicos

1. Determinar los niveles de hCG normales durante el primer trimestre de la gestación expresados en múltiplos de la mediana en población del HMG.
2. Observar la relación que existe en embarazos con valores hCG en primer trimestre por fuera de los múltiplos de la mediana establecidos y la incidencia de complicaciones.
3. Determinar los niveles de AFP normales durante el segundo trimestre de la gestación expresados en múltiplos de la mediana en población del HMG.
4. Observar la relación que existe en embarazos con valores hCG en primer trimestre por fuera de los múltiplos de la mediana establecidos y la incidencia de complicaciones.

Hipótesis

Los valores de HCG y AFP en las determinaciones de primero y segundo trimestre que excedan los múltiplos de la mediana establecidos (MoM) en las pacientes, presentaran un riesgo mayor de complicaciones obstétricas durante el embarazo, al igual que aquellos por debajo de la misma.

A pesar de que existen diversos puntos de cohorte, el más aceptado es aquel entre 2 y 2.5 MoM, aunque no existen diferencias significativas entre ellos en ausencia de alteraciones estructurales o cromosómicas. Se considera que un valor MoM hCG > 1.0 y MoM AFP > 2.0 obtenido durante el primero y segundo trimestre de un embarazo se asocia a complicaciones perinatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

COHORTE, PROLECTIVO, PROSPECTIVO, DESCRIPTIVO, ALEATORIZADO.

Previo consentimiento informado de las pacientes, se recabarán muestras de suero materno en durante primero y segundo trimestre de embarazo. El suero de la muestra se analiza con la muestra thermofisher para la cuantificación de fraccion B-hCg y AFP.

Seguimiento de las pacientes en presencial, revisión de expediente y llamada telefónica para revisar desenlaces perinatales y se anidaron análisis de casos y controles en la cohorte de seguimiento.

La muestra se agrupo en casos y controles para su análisis de acuerdo con los desenlaces buscados; aborto, parto pretérmino, enfermedades hipertensivas embarazo, amenaza parto pretérmino, ruptura prematura membranas, muerte fetal inutero, acretismo, RCIU, DPPNI, diabetes gestacional y defectos estructurales.

Población en estudio.

Mujeres embarazadas del servicio de Ginecología y Obstetricia que acudieron a control prenatal en quienes se realizó determinación de niveles de alfafetoproteína y hCG durante las semanas 11-14.6 y 15-24.6 respectivamente. La comparación se realizó en múltiples de la mediana (MoM).

El estudio se realizó en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de enero 2018 a octubre 2018.

Tamaño de la muestra.

Todas las pacientes captadas desde el 1 de enero 2018 a 30 noviembre 2018.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

- Criterios de Inclusión
 1. Mujeres sanas embarazadas.
 2. Edad gestacional menor a 24.6 semanas de gestación
 3. Sin antecedente de enfermedades crónico-degenerativas.
 4. Sin enfermedad concomitante durante el embarazo.
 5. Mujeres que hayan aceptado participar en el estudio previo consentimiento informado
- Criterios de Exclusión
 1. Embarazo múltiple
 2. Detección de aneuploidias previa recolección de la muestra
 3. Edad gestacional mayor de 14.6 semanas de gestación para hCG
 4. Edad gestacional mayor de 24.6 semanas de gestación para AFP
 5. Presencia de enfermedades crónico-degenerativas
 6. Comorbilidades diagnosticadas previo al embarazo actual.
- Criterios de Eliminación
 1. Pacientes que no deseen participar en el seguimiento
 2. Pacientes que fue imposible localizar posterior a toma de muestra
 3. Pacientes que cambiaron de unidad para control prenatal
 4. Pacientes que acudieron a otra unidad para resolución del embarazo y desconocen si presentaron alguna complicación.
 5. Pacientes que fallezcan durante el seguimiento

Variables y escalas de medición

- Unidades de medición: Múltiples de la mediana (MoM)

Consideramos como tamizaje positivo aquellas pacientes que presentan valores MoM AFP > 2.0 y hCG > 1.0 y por ello con un riesgo estimado mayor para el desarrollo de complicaciones obstétricas como abrupcio placentae, muerte fetal inutero, bajo peso al nacimiento, amenaza de parto pretérmino y preeclampsia.

- Variable Independiente: Niveles de hCG y alfafetoproteína durante las semanas 11-14.6 y 15-24.6 respectivamente.

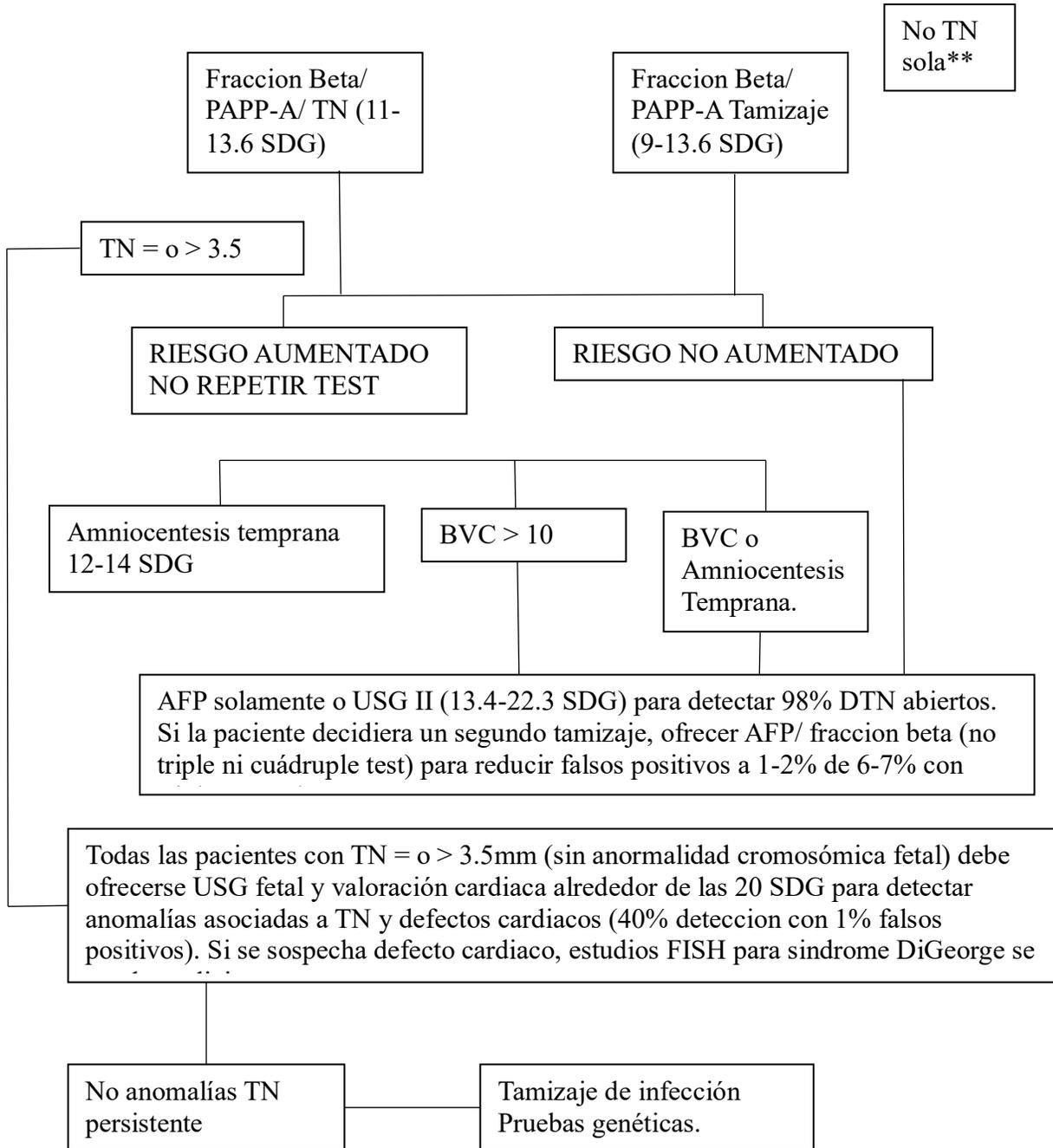
- Variable Dependiente:
 1. Complicaciones Maternas.
 2. Complicaciones Perinatales.

Escala de Medición:

Variable	Definición Conceptual	Unidad de Medición	Tipo de Variable
<u>Nivel de AFP</u>	Determinación en muestra de suero materno obtenida en la semana 15-24.6	Múltiples de la Mediana.	Continua
<u>Nivel de hCG</u>	Determinación en muestra de suero materno obtenida en la semana 11-14.6	Múltiples de la Mediana.	Continua
<u>Complicaciones Maternas</u>	Cualquier Situación que agrave el curso normal de un embarazo.	Número de casos.	Nominal
<u>Complicaciones Perinatales</u>	Cualquier situación que altere el estado normal del embarazo comprendido entre la semana 22 y 7 días posterior a su resolución.	Número de casos	Nominal

Protocolo de Tamizaje Primer Trimestre

Tabla 2.



Recolección de datos y análisis de los resultados

La toma de muestra de hCG y AFP en suero materno en pacientes embarazadas con edad gestacional comprendida entre 11-13.6 y 14–24.6 semanas de gestación. Y la recolección de muestra será a través de 1 tubo amarillo (4 ml de sangre materna) y se enviará a laboratorios centrales para procesar muestra.

EQUIPO: Thermo Fisher con duración de 15 minutos y termina la concentración en unidades de masa UI/L, alimentado por el programa KRYPTOR para el cálculo de la concentraciones en unidades MoM.

Formulario de recolección de Datos y BhCG cuantitativa

Método de recolección de datos: Dirigida

EVALUACION DEL RIESGO DEL PRIMER TRIMESTRE BASADA EN LA FMF (LONDRES) BRAHMS Fast screen pre L plus V3.0

El algoritmo utilizado para calcular el riesgo abarca las siguientes variables: edad materna, LCC fetal, TN fetal, además de los parámetros séricos de Bhcg libre y AFP medidos en el instrumento KRYPTOR De BRAHMS en la edad de gestación (semana + día) de 11+0 a 13+6 y 14 + 0 a 24+6. El riesgo de presentar complicaciones del embarazo se relaciona con la edad materna. se puede calcular el riesgo para la edad de 15-50.

Los MoM de los biomarcadores se calculan utilizando la edad gestación derivada de la LCC. El software analiza las concentraciones de biomarcadores con el siguiente esquema: Considera las medianas del marcador con relación a edad gestacional.

Considera los factores de corrección (peso materno, etnia, tabaquismo, paridad, diabetes, Fertilización in vitro) Calcula los MoM A partir de las concentraciones, las medianas y los factores de corrección.

Combina los MoM En modelos Gaussianos multivariantes para crear probabilidades de alteración.

Asimismo, se utilizan otros factores de corrección para los biomarcadores en caso de tabaquismo, concepción con fertilización in vitro y diabetes. Es obligatorio proporcionar información sobre estos parámetros para realizar el cálculo del riesgo.

MULTIPLE DE MEDIANA

Los valores de MoM se calculan dividiendo el nivel de marcador de un individuo por el nivel medio de ese marcador para toda la población a esa edad gestacional en ese laboratorio. El uso de valores MoM, en lugar de niveles absolutos, también permite interpretar los resultados de diferentes laboratorios de manera consistente.

RECURSOS EMPLEADOS

Recursos humanos

- Equipo de Salud. (Residentes)
- Personal de estadística
- Personal de laboratorio

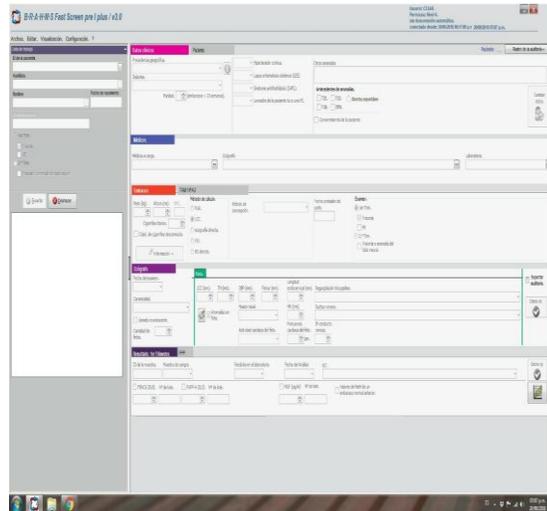
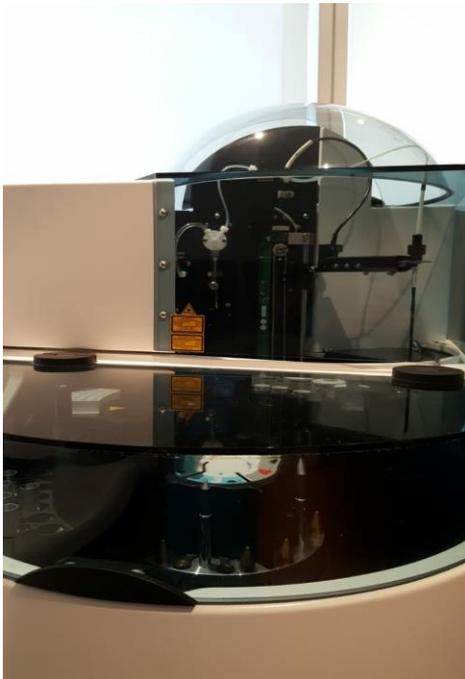
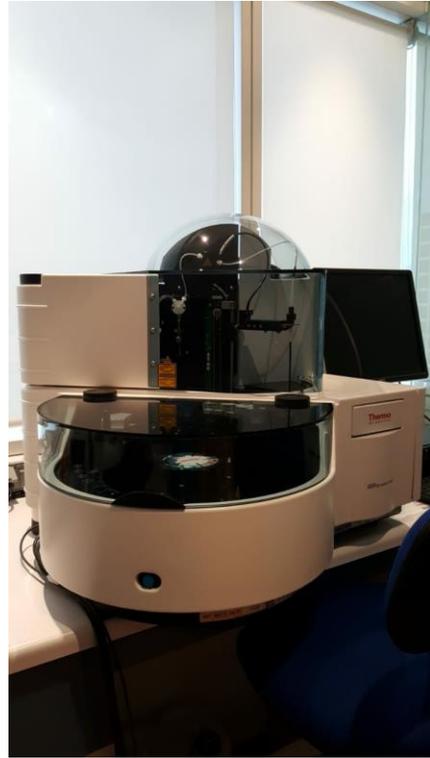
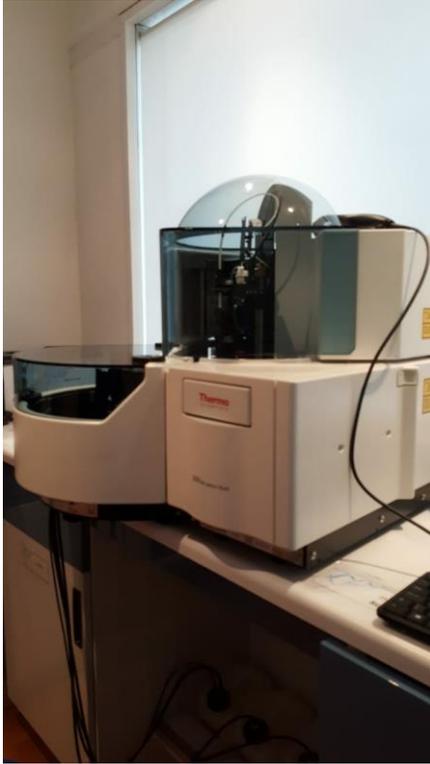
Recursos materiales

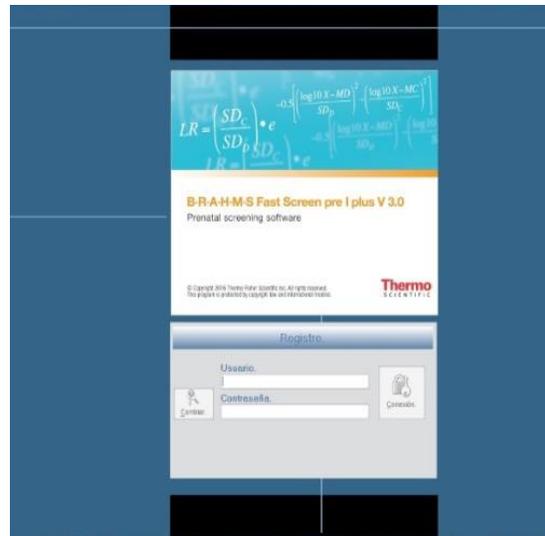
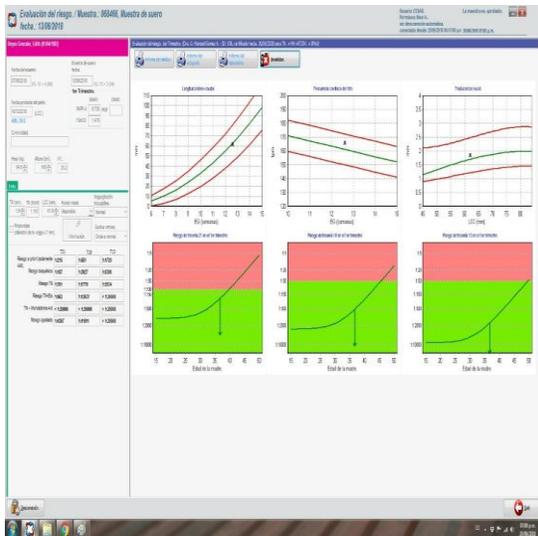
- Tubo amarillo
- Jeringa
- Torunda
- Equipo para procesar muestra.

EQUIPO EMPLEADO Y METODO DE ANALISIS

THERMO

B.R.A.H.M.S Fast Screen pre I Plus / versión 3.0.0.6





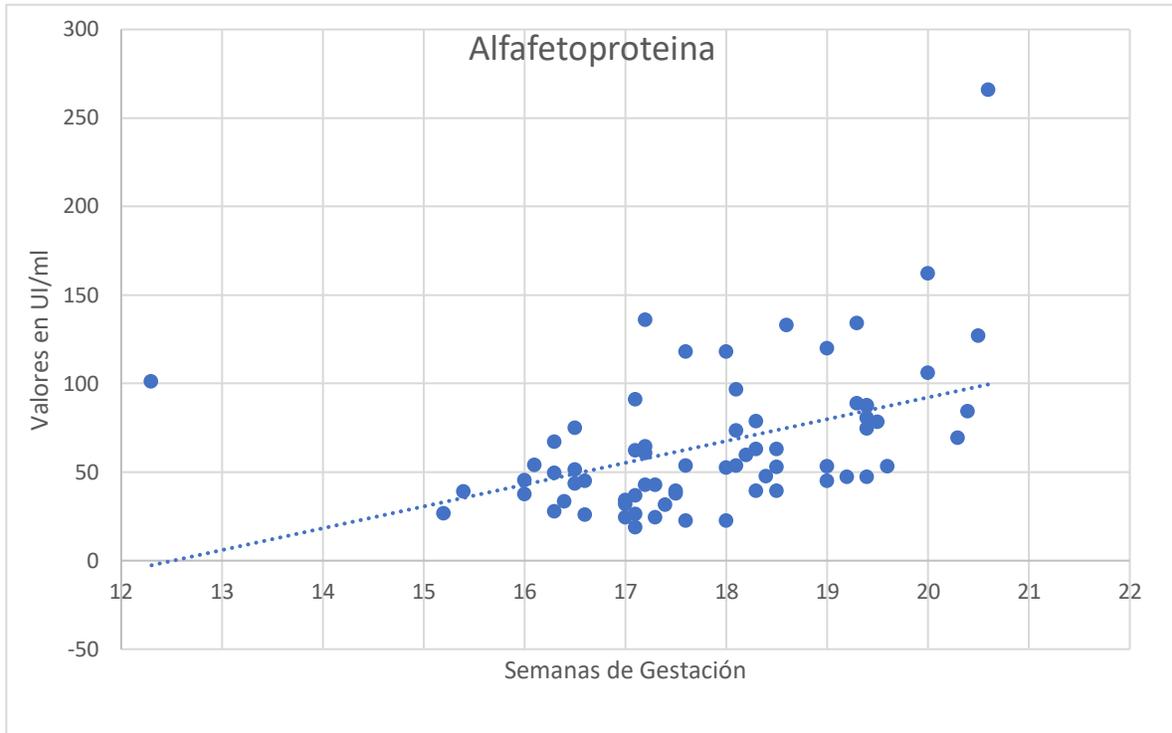
Implicaciones Éticas del Estudio

Se realiza el presente estudio estrictamente apegado a lo que nos marca, la ley general de salud en el título quinto, investigación para la salud, capítulo único, en sus artículos 96 al 102.

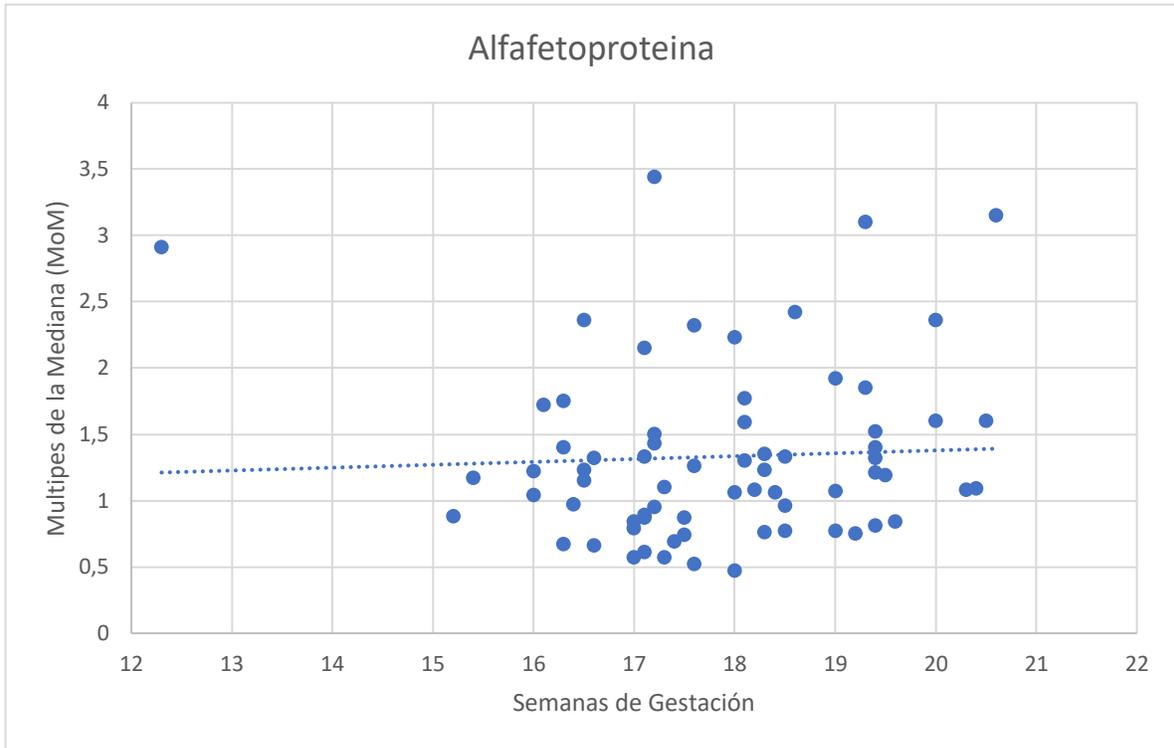
El estudio cuenta con **riesgo mínimo**. Ya que se somete a la paciente que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en el presente protocolo y que previamente acepten la toma de muestra para un examen diagnóstico, mediante punción venosa para recolección de sangre, en la cual podemos provocar perforación del vaso, trombosis, hematoma local, etc.

RESULTADOS

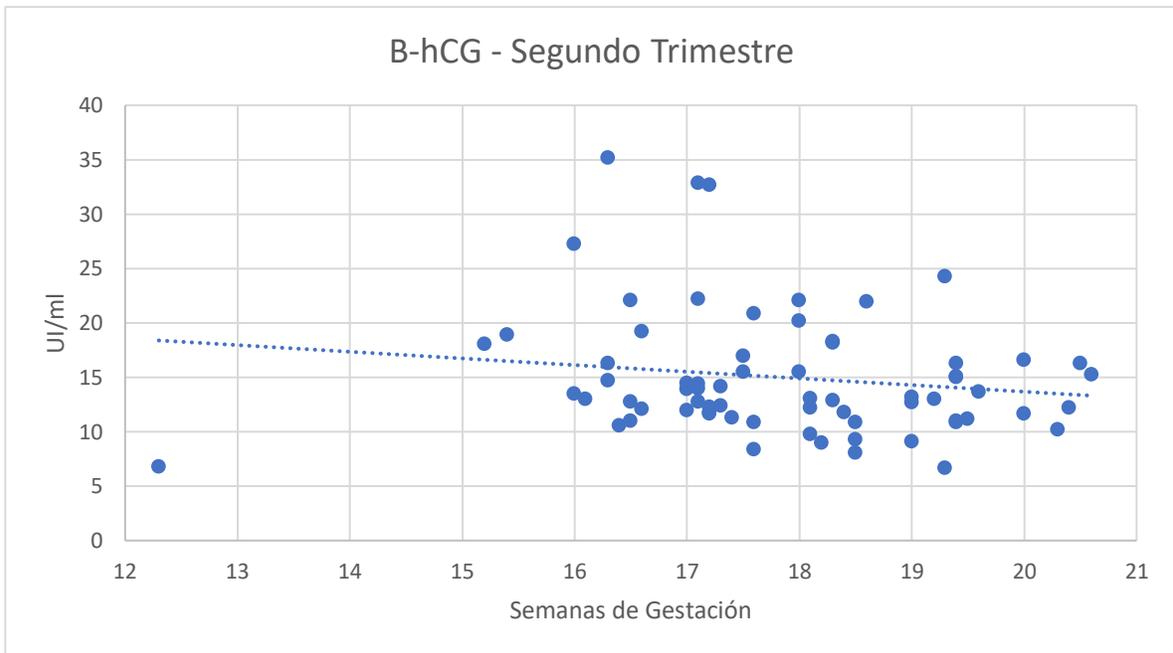
Los resultados obtenidos en relación a valores de alfafetoproteína y Gonadotrofina coriónica humana se muestran en la siguientes figuras.



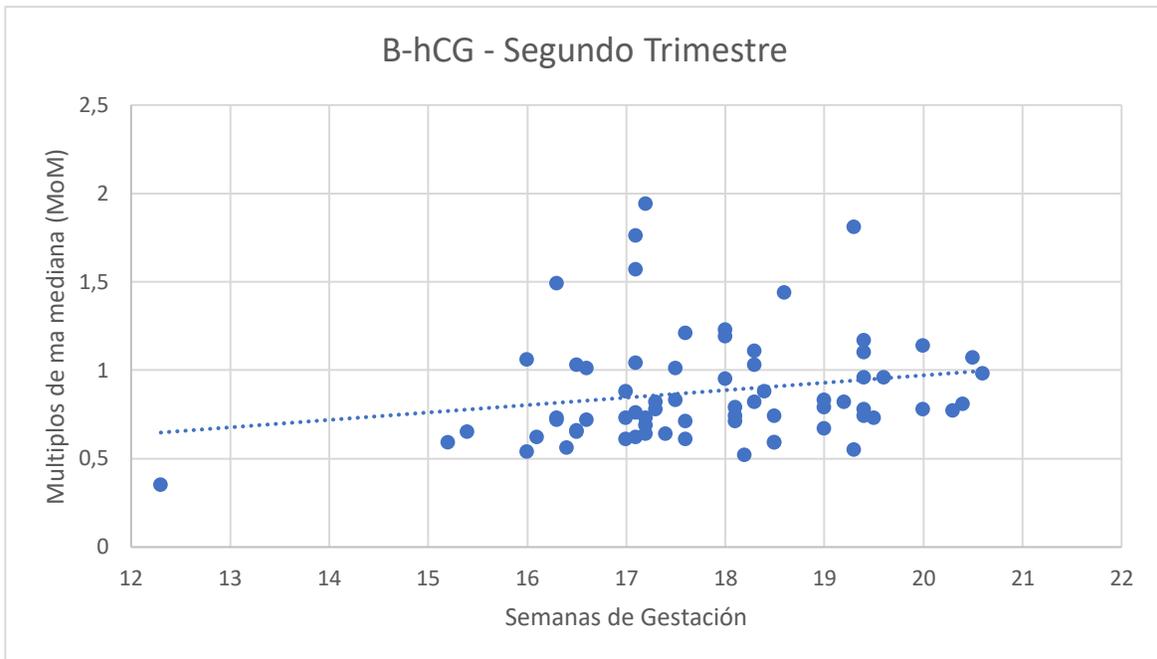
Numero total de pacientes y determinación de AFP según la semana de gestación en que fue tomada la muestra.



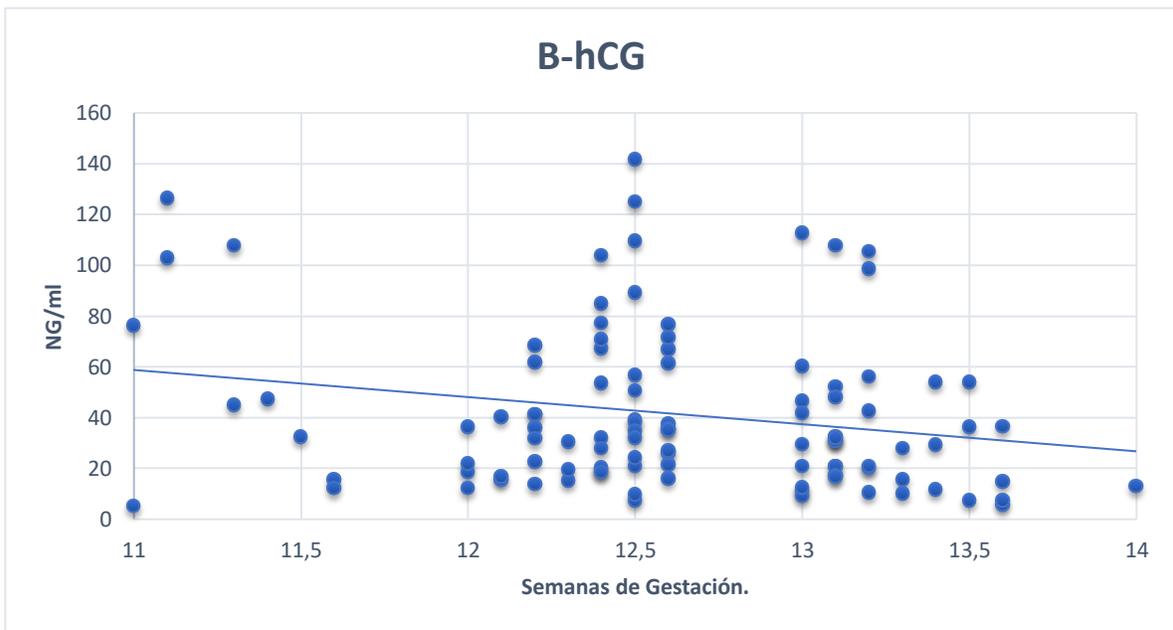
Número Total de pacientes y su determinación de AFP expresada en MoM de acuerdo a la semana de gestación en que fue tomada la muestra.



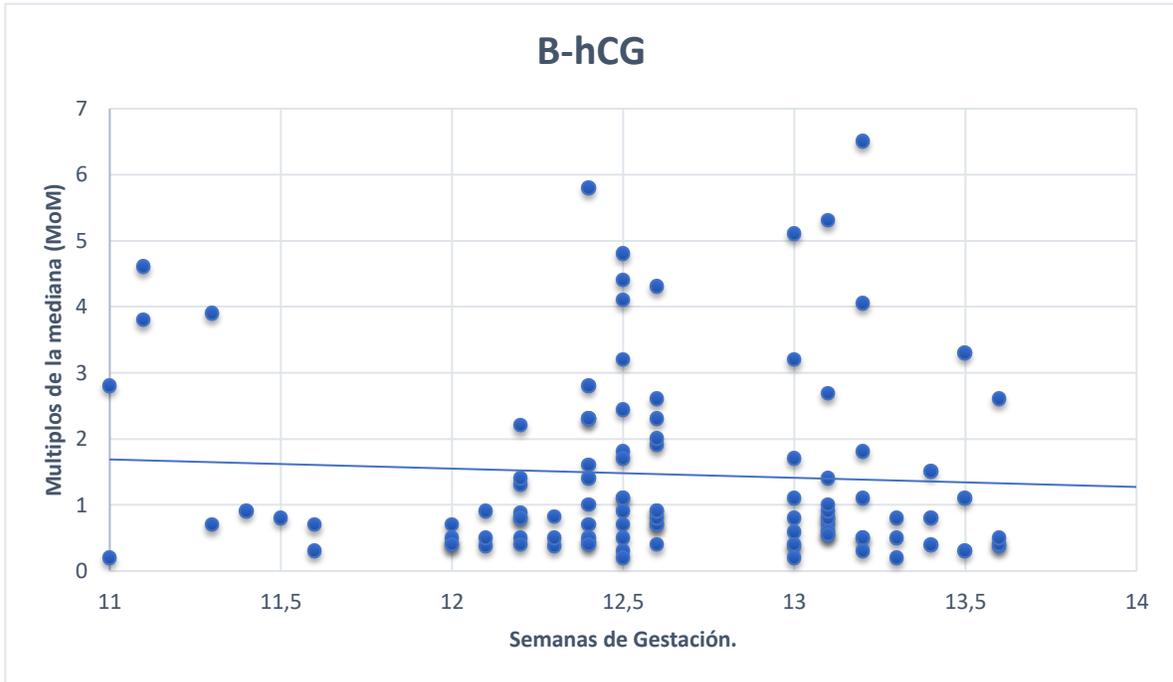
Número Total de pacientes y su determinación de B-hCG de acuerdo a la semana de gestación en que fue tomada la muestra, incluyendo aquellas fuera de la semana 11-14.



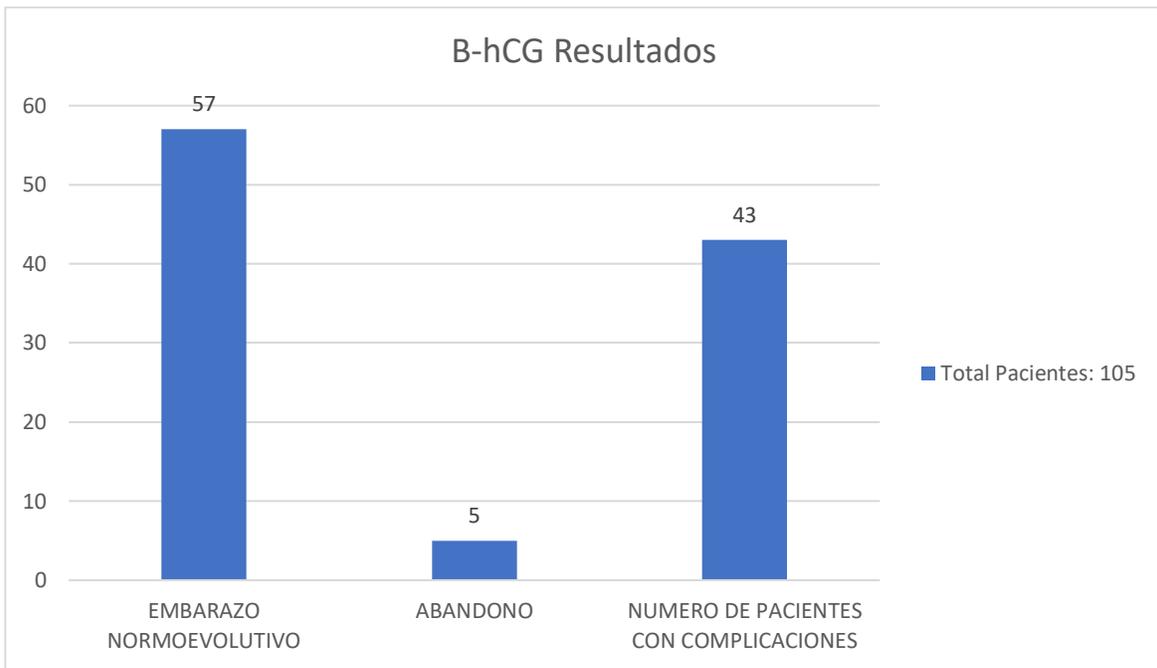
Número Total de pacientes y su determinación de B-hCG expresada en MoM de acuerdo a la semana de gestación en que fue tomada la muestra, incluyendo aquellas fuera de la semana 11-14.



Número de pacientes y determinación de B-hCG de la semana 11 a 14.

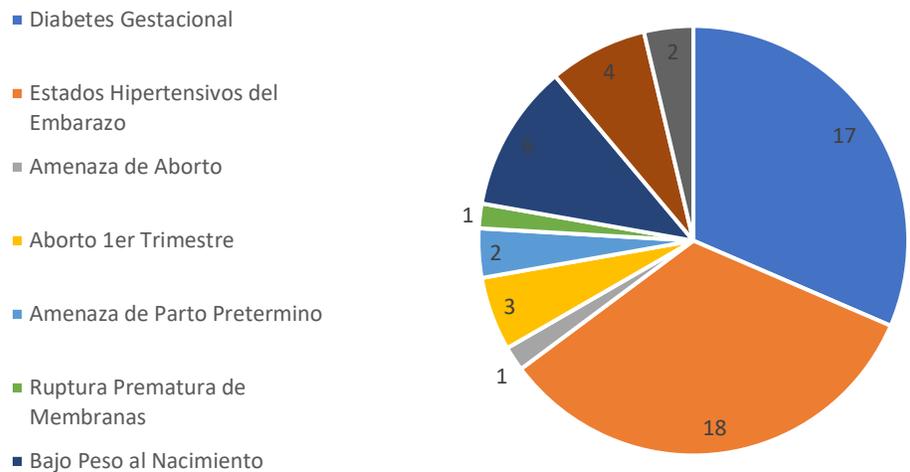


Número de pacientes y determinación de B-hCG expresado en MoM, entre la semana 11 a la 14.



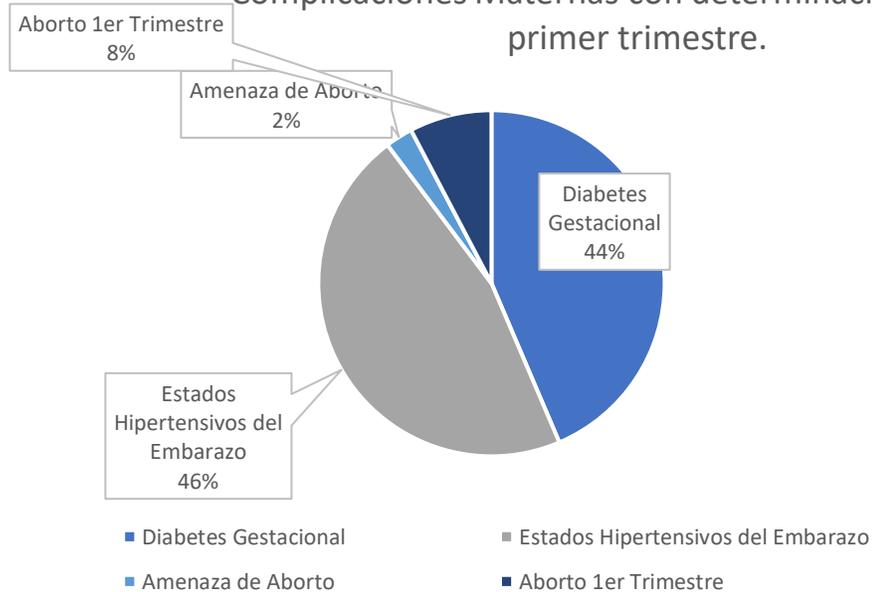
Numero total de pacientes y desenlaces materno-perinatales independiente de valores MoM Obtenidos en determinaciones de B-hCG.

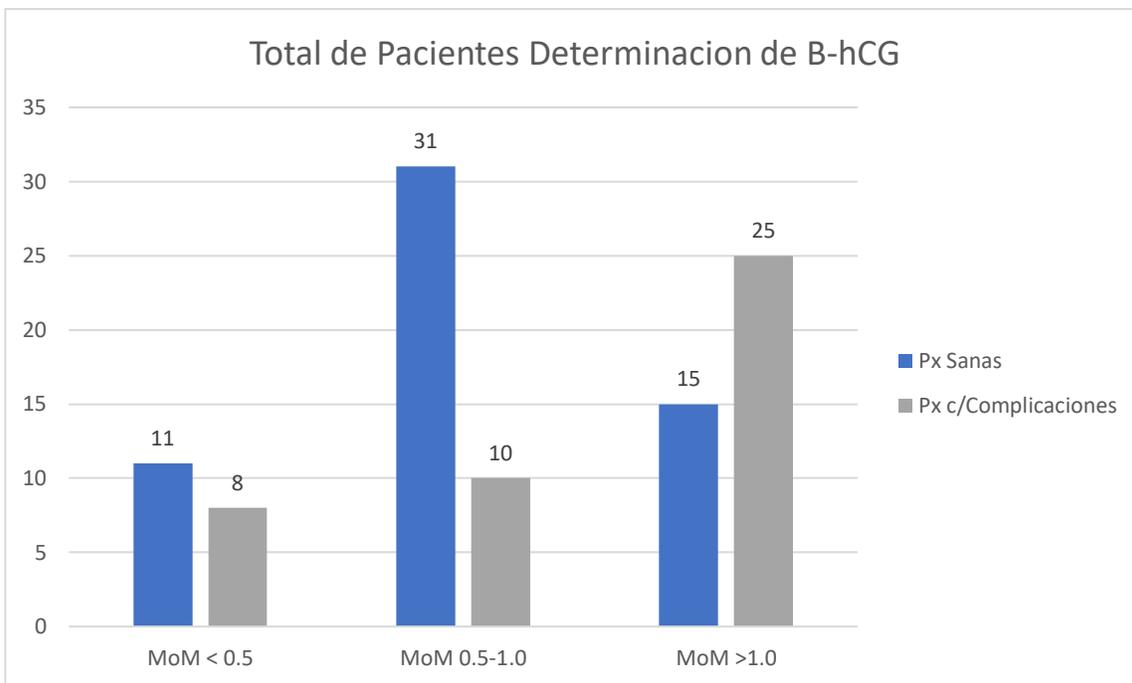
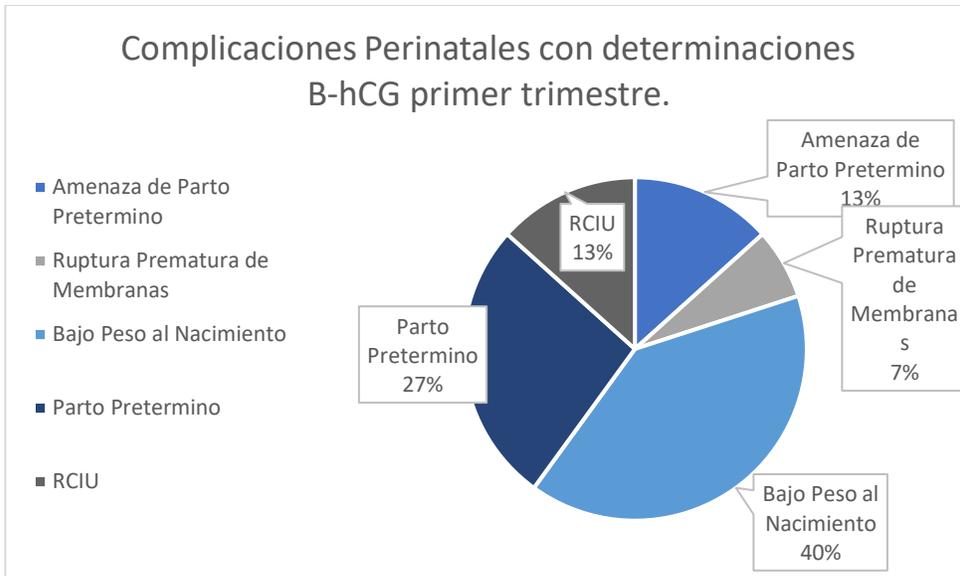
Complicaciones Maternas y Perinatales con Determinaciones B-hCG Primer Trimestre.



Complicaciones observadas en el total de pacientes de forma independiente a los valores B-hCG obtenidos.

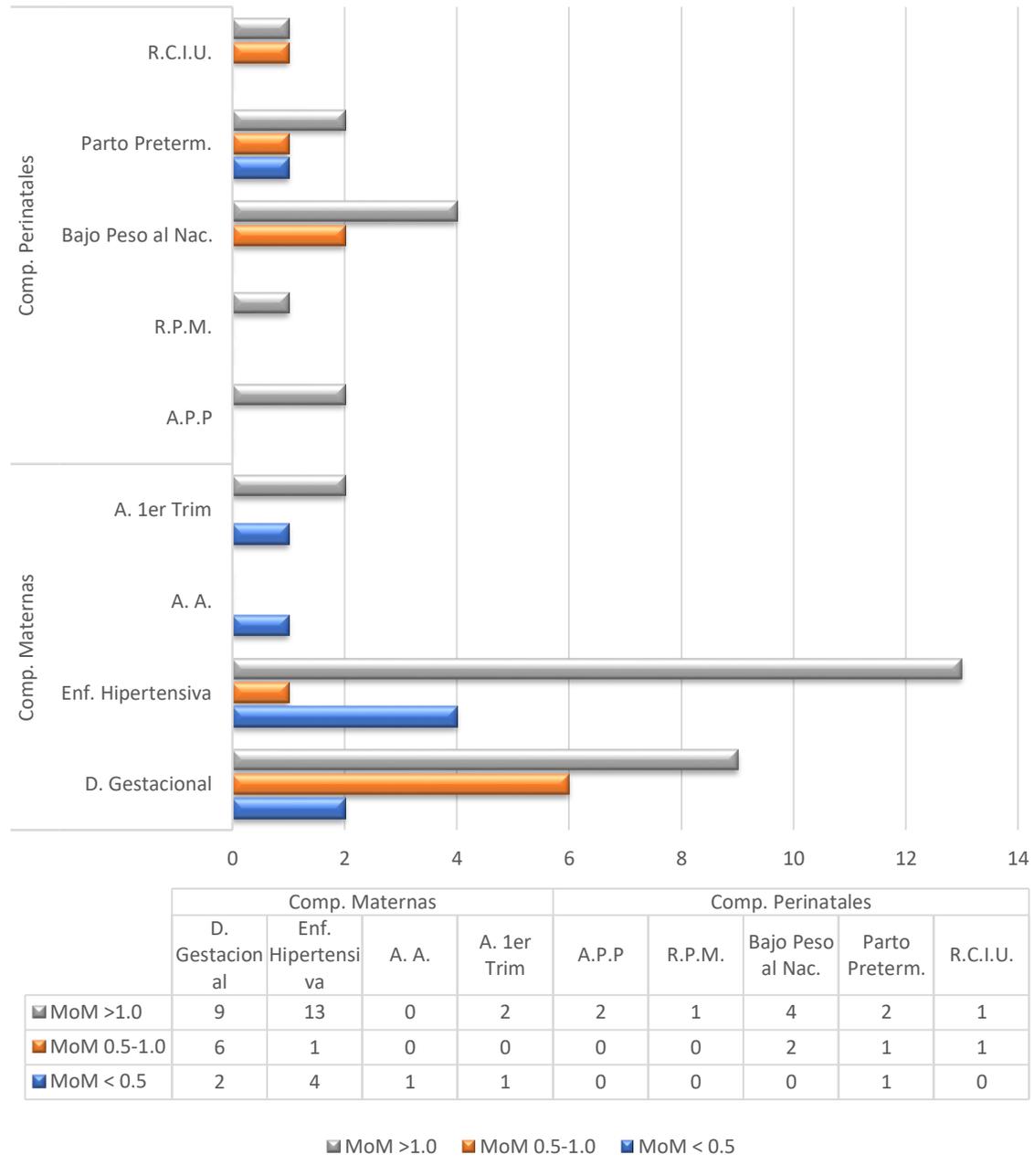
Complicaciones Maternas con determinaciones B-hCG primer trimestre.



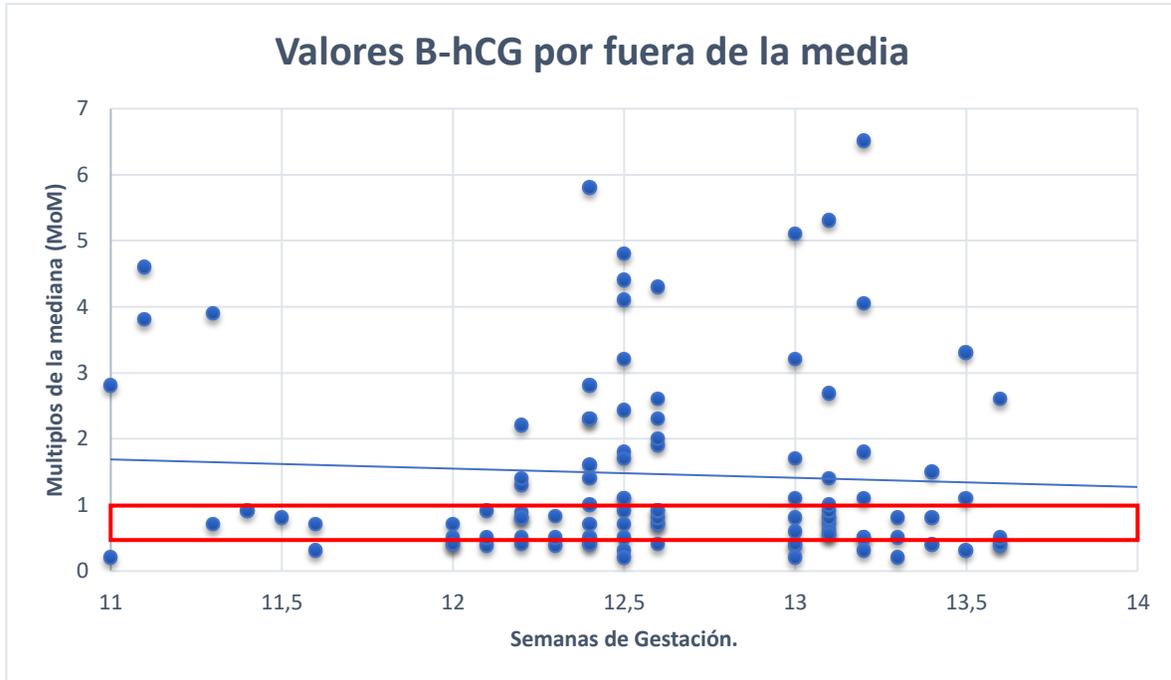


Total de pacientes agrupadas según la determinación obtenida de B-hCG expresada en MoM.

Multiples de la Mediana B-hCG y Desenlace Materno-Perinatal



Se enumeran las complicaciones materno-perinatales observadas por grupos en aquellas pacientes con valores MoM menores de 0.5, 0.5-1.0 y mayores de 1.0.



La media establecida en determinaciones de B-hCG durante la semana 11-14, considerándose valores MoM adecuados aquellos entre 0.5 y 1.0.

El análisis estadístico se realizó con el programa SigmaPlot versión 14.0 Para Windows. Se aplicaron pruebas estadísticas analíticas utilizando prueba exacta de Fisher, con un valor de P significativa < 0.05.

Se realizó un segundo análisis estudiando únicamente a pacientes con resultado perinatal adverso, (diabetes gestacional, enfermedad hipertensivas y alteraciones del crecimiento fetal).

Se realizaron las mismas comparaciones que en la valoración global, sin embargo en este grupo se subdividieron a su vez por semanas de gestación (11-11.6 semanas, 12-12.6 semanas y 13-13.6 semanas) para B-hCG y 14-23.6 para AFP. Se realizaron comparaciones tomando en cuenta la semana de gestación, la primera corresponde a valores MoM alterados, la segunda comparación entre los MoM patológicos vs MoM normal , la tercera comparación agregando todos las pacientes de las tres semanas con MoM menor al establecido Vs todas las pacientes de las diferentes semanas gestación.

En relación a B-hCG. La primera comparación que se realizó fue diabetes gestacional la cual mostro 1 paciente (4.7%) con MoM < 0.5 , 6 pacientes con MoM rango normal (15%), Y 8 pacientes (18.1%) con MoM > 1.0. La comparación entre los valores anormales no mostro diferencia significativa (p= 0.238); sin embargo , al comparar los MoM patológicos contra los MoM en rango normal obtuvimos una diferencia (p= 0.033). Posteriormente se subdividió en diabetes gestacional A 1 obteniendo una paciente (4.7%) con MoM < 0.5 , 6 pacientes (15%) con MoM en rango normal y 4 pacientes (9%) con MoM > 1.0 . (Tabla 4)

Tabla 4 total de población (n=105), con No. de casos por enfermedad.

	<.5 (n=21)	.5-1.0 (n=40)	>1.0 (n=44)	Comparaciones(p)	
				<.5 VS >1.0	<.5+>1 VS .5-1
Diabetes Gestacional	1(4.7%)	6(15%)	8(18.1%)	P=0.238	P=0.033
Diabetes A1	1(4.7%)	6(15%)	4(9%)	P=>0.05	P= 0.281
Diabetes A2	0	0	4(9%)	-	-
Enfermedad hipertensiva	5 (23.8)	1(2.5%)	13(29.5%)	P= 0.546	P=>0.05
Hipertensión gestacional	3 (14.2%)	1(2.5%)	7 (15.9%)	P=>0.05	P=>0.05
Preeclampsia	2(9.5%)	0	6(13.6%)	P=>0.05	-
Alteración de crecimiento	2 (9.5%)	2(5%)	3(6.8%)	P=>0.05	P=>0.05
Feto pequeño para EG	1(4.7%)	2(5%)	1 (2.2%)	P=> 0.05	P=>0.05
Restricción del crecimiento	1 (4.7%)	0	2 (4.5%)	P=>0.05	-

La segunda comparación referida a enfermedades hipertensivas se obtuvieron 5 pacientes (23.8%) con MoM < 0.5 , Una paciente (2.5%) con MoM normal y 13 pacientes (29.5%) con MoM > 1.0 , al realizar el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa. Con los subgrupos el primero siendo hipertensión gestacional se obtuvieron 3 pacientes (14.2%) con MoM <0.5 , 1 paciente (2.5%) con MoM normal y 7 (15.9%) con MoM > 1.0 ; el análisis estadístico no mostro diferencia significativa. en el segundo subgrupo (preeclampsia) se obtuvieron 2 pacientes (9.5%) con MoM < 0.5 , no se observaron con MoM normal y 6 pacientes (13.6%) con MoM > 1.0 ,y el análisis tampoco mostro diferencia significativa. (Tabla 4)

La tercera comparación comprendida a las alteraciones del crecimiento mostro que 2 pacientes (9.5%) mostraron MoM < 0.5 , 2 pacientes (5%) con MoM normal y 3 pacientes (6.8%) con MoM > 1.0 , sin reportar diferencia significativa en las comparaciones correspondientes para el subgrupo de fetos pequeños de edad gestacional se obtuvo 1 paciente(4.7%) con MoM <0.5 , 2 Pacientes (5%) con normal y 1 paciente (2.2%) con MoM > 1.0 . Para los caso de restricción de crecimiento intrauterino se observó una paciente (4.7%) con MoM < 0.5 ,no se obtuvo paciente con MoM normal y se observaron 2 pacientes (4.5%) con MoM > 1.0 . En ambos subgrupos no se observó diferencia significativa en las respectivas comparaciones. (tabla 4)

En el segundo análisis (cuadro 2), con los valores de MoM de pacientes con resultado perinatal adverso no obtuvimos diferencias significativas en ninguna de las comparaciones, sin embargo en nuestro análisis descriptivo se observa la posibilidad de un porcentaje mayor en aquellas con MoM alterado (<0.5 Y >1.0) comparados con las que tienen MoM normal tanto en el grupo donde se comparan pacientes **sin** resultado perinatal adverso Vs con resultado perinatal adverso y cuando se comparan únicamente los MoM de pacientes con resultado perinatal adverso.

Tabla 5. Comparaciones de MoM de pacientes con evento adverso con prueba exacta de Fisher.

n= 46 PATOLOGICO	<0.5 MoM n (%)	0.5-1.0 MoM n (%)	> 1.0 MoM n (%)	compara ciones			
				>1 MoM Vs <0.5 MoM	> 1MoM + < 0.5MoM Vs .5-1.0 MoM	> 1 MoM Vs <0.5 MoM (LAS 3 SDG)	> 1MoM + <0.5 MoM Vs 0.5-1.0 MoM (LAS 3 SDG)
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA							
11-11.6 SDG	2(4.3%)	0	1 (2.1%)	P = >0.05	-		
12-12.6 SDG	1(2.1%)	1 (2.1%)	6(13%)	P=>0.05	P=>0.05		
13-13.6 SDG	2 (4.3%)	0	6(13%)	P=>0.05	-		
11-13.6 sgd						P= >0.05	P= > 0.05
DIABETES							

11-11.6 SDG	0	0	1(2.1%)	-	-		
12-12.6 SDG	0	4(8.6%)	5 (10.8%)	-	P=>0.05		
13-13.6 SDG	0	3(6.5%)	2 (4.3%)	-	-		
11-13.6 sdg						P= >0.05	P= >0.05
ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO							
11-11.6 SDG	0	1(2.1%)	0	-	-		
12-12.6 SDG	0	2(4.3%)	2(4.3%)	-	P=0.333		
13-13.6 SDG	1(2.1%)	0	1(2.1%)	P=>0.05	-		
11-13.6 sdg						P= >0.05	P= >0.05

En la siguiente (tabla 6) se puede observar que el total de pacientes con patología fue de (n=46) donde la población mayormente registrada fue de las 12 a 12.6 semanas de gestación, y que el número de pacientes con patología fue mayor en aquellos con MoM (> 1.0).

Se puede inferir que al sumar el total de pacientes con MoM alterado (<0.5 y > 1.0) es superior y con más frecuencia que en aquellos con MoM normal(0.5-1.0).

Cuadro de pacientes con patología por Múltiplos de Mediana y edad gestacional

	<u>+ 1 MoM</u>	<u>1-.5 MoM</u>	<u>- .5 MoM</u>	TOTAL	
Semanas De edad Gestacional	11-11.6	4= 8.6%	1=2.1%	3=6.5%	8=17.4%
	12-12.6	14=30.5%	5=10.8%	2=4.3%	21=45.6%
	13-13.6	10= 21.8%	3=6.5%	4=8.7	17=37%
	TOTAL	28= 60.9%	9=19.5%	9=19.5%	46= 100%

TABLA 6

En la (tabla 7) mostrada se puede inferir que el número de pacientes con patología fue más frecuente en aquellas que presentaban MoM alterados ya sea < 0.5 o > 1.0 y que el número de pacientes sin patología con MoM normal (0.5-1.0) fue superior frente a las que presentaban MoM en rango anormal. Por lo tanto, se concluye que es más frecuente desarrollar algún tipo de evento adverso materno-fetal con MoM fuera del rango normal.

MoM	# PACIENTES SIN PATOLOGIA	PORCENTAJE	# DE PACIENTES CON PATOLOGIA	PORCENTAJE
< 0.5	10	9.4	11	10.5
0.5 - 1	32	30.4	8	7.7
>1	17	16.2	27	25.8
Total	59	56.0	46	44.0

(TABLA 7) DE PACIENTES CON MoM NORMAL Y ALTERADO QUE DESARROLLARON O NO PATOLOGIA

Por ultimo mencionamos que las pacientes que tuvieron perdida gestacional antes de las 20 semanas (Aborto), presentaron MoM B-hCG muy elevados o muy bajos (> 4.0 / < 0.2) dentro del registro de pacientes con patología, lo cual nos hace sospechar que la mala placentacion y oxigenacion nos expresa cuantificaciones elevadas de BhCG y por ende los MoM se encuentran en rangos muy anormales.

DISCUSIÓN

El total de pacientes estudiadas respecto a B-hCG fueron (n=105) de los cuales 46 pacientes tuvieron MoM fuera del rango normal (<0.5 y >1.0) desarrollando evento adverso durante el embarazo. El número de pacientes por semanas de edad gestacional fue mayor entre las 12 a 12.6, se realizaron comparaciones estadísticas con prueba exacta de Fisher donde se contrastó aquellas pacientes con MoM normal (0.5-1.0) Vs MoM patológico (<0.5 y >1.0) donde no hubo significancia estadística por el tamaño de muestra reducido. Sin embargo se identificaron patologías frecuentes con MoM alterado (enfermedad hipertensiva, aborto, diabetes, y alteraciones del crecimiento) siendo hipertensión gestacional en el embarazo la enfermedad más frecuentemente desarrollada en este estudio.

En México, se estima que de forma anual más de 30,000 mujeres presentan algún tipo de complicación durante el embarazo que repercuten de forma variable en su vida a largo y corto plazo. Actualmente existen múltiples programas adecuados al sistema de salud de México, sin embargo a pesar de su existencia no se ha logrado el impacto deseado para disminuir la morbi-mortalidad materna y perinatal.

En pro de evitar este tipo de resultados adversos en la gestación, se han desarrollado múltiples marcadores para la prevención, predicción y/o detección temprana de dichas complicaciones, es por ello la importancia de aplicar protocolos ya descritos previamente en población mexicana.

Se ha descrito que los niveles anormalmente elevados o bajos de alfa-fetoproteína así como Gonadotropina coriónica durante el embarazo en ausencia de malformaciones o cromosomopatías detectadas durante el embarazo, correlacionan con efectos adversos durante la gestación, pasando por una amplia gama de ellas, donde podemos mencionar; bajo peso al nacimiento, restricción del crecimiento intrauterino, enfermedad hipertensiva del embarazo, bajo peso al nacimiento, ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional, amenaza de aborto, aborto espontáneo en el primer trimestre, entre otras.

De las pacientes evaluadas, 19 de ellas presentaban un Valor MoM por debajo de 0.5, 40 con valores mayores de MoM 1.0 y 41 de ellas sin alteraciones.

Encontramos una incidencia mayor de complicaciones en el grupo compuesto por aquellas pacientes con MoM mayor de 1.0, siendo la enfermedad hipertensiva del embarazo y la diabetes gestacional las se presentaron con mayor frecuencia.

Cabe mencionar que en el grupo que se presentó mayor riesgo para complicaciones se utilizaron medidas de prevención como la ingesta de ácido acetilsalicílico hasta la semana 36 atenuando el impacto de complicaciones observadas.

A pesar que en la bibliografía internacional está descrito el uso de ambos marcadores para predicción de complicaciones obstétricas y del embarazo, esta es la primera vez que se emplean en el servicio de ginecología y obstetricia del hospital general de México, sin embargo será necesario recabar un mayor número de muestras para lograr una importancia estadísticamente significativa acorde al volumen de pacientes que acude a nuestra unidad.

CONCLUSIONES

El estudio muestra relación con eventos adversos con la cuantificación de la fracción B libre de la hCG, donde es posible obtener MoM con pacientes fuera de rango normal (<0.5 o >1.0) e incrementar el riesgo de desarrollar patología materna-fetal durante el embarazo.

En población mexicana y nativa del HGM podemos establecer valores MoM B-hCG menores a 0.5 y mayores de 1 se relacionan con una mayor proporción de complicaciones materno-perinatales. A su vez la determinación de estos valores en suero materno durante el embarazo constituye una prueba de bajo costo, fácil de realizar, efectiva, con alto valor predictivo y alto impacto al permitir intervenciones oportunas para conservar la salud de la madre y el feto.

Este primer estudio realizado en nuestra unidad demuestra la relación que existe entre las determinaciones anormalmente altas o bajas (<0.5 ó >1.0) de la fracción libre de B-hCG expresadas en MoM durante las etapas tempranas de un embarazo, y aumento del número de casos de complicaciones maternas y perinatales. Aun que el número de casos no es relevante para observar una constante en el comportamiento y el riesgo de efectos adversos, se observó que las patologías más frecuentes fueron síndromes placentarios (enfermedad hipertensiva, aborto y alteraciones del crecimiento). En menor medida, aunque con un importante número de casos se observó desarrollo de diabetes gestacional, por lo que nos hace sospechar que este monomarcador podría guardar relación con la función y metabolismo placentario.

En relación a alfafetoproteína, aun continuamos en espera de recabar algunos resultados de los desenlaces obstétrico-perinatales, para poder observar una tendencia en el comportamiento con relación a los valores MoM.

Por otra parte el tamaño de la muestra en relación a la población observada en el servicio, estadísticamente no fue significativa, por lo que se propone seguir realizándolo como un estudio prospectivo.

Dentro de las debilidades observadas en este estudio, se mencionan; el tamaño de la muestra, el abandono de seguimiento por un gran número de pacientes y la dificultad para captar embarazos durante el primer trimestre, lo que ocasiona una demora de gran importancia para la oportuna intervención en caso de encontrarse la paciente dentro de un grupo de riesgo.

Consideramos que la determinación de estos monomarcadores durante el primero y segundo trimestre de embarazo permiten una intervención temprana para la prevención de complicaciones obstétricas a bajo costo. Por lo que continuaremos realizando el muestreo hasta contar con una muestra mayor y resultados más objetivos para favorecer el cuidado de la salud materna y disminuir la mortalidad materna –fetal-neonatal.

Referencias

1. "Barrera, D". "Chirinos, M" & "García-Becerra, M." (2008). Mecanismos de regulación de la síntesis y secreción de la gonadotropina coriónica humana (hCG) durante el embarazo. abril 20, 2018, de Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Sitio web: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2008/nn082g.pdf>
2. "Saavedra, M". "Filgueira, E". & "Pessacq, M." (2004). Human Chorionic Gonadotropin (hCG) molecular forms: impact on clinical measurements.. marzo 20, 2018, de Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo Sitio web: <http://www.raem.org.ar/numeros/2004-vol41/numero-01/5saavedra.pdf>
3. "Pierce, J." & "Parsons, T." (1981). Glycoprotein hormones: structure and function. Los Ángeles, California. Annu Rev Biochem 1981; 50: 465-9.
4. "Gabbe, S." "Niebyl, J." "Simpson, J." "Landon, M." "Galan, H." "Jauniaux, E." "Driscoll, D." "Berghella, V." "Grobman, W.". (2019). Obstetricia 7th Edition Embarazos normales y de riesgo. España: ELSEVIER.
5. "Creasy, R." & "Resnik, R." (2004). Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia, PA 19103-2899: ELSEVIER.
6. "Rumack, C." & "Levine, D.". (2017). Diagnostic Ultrasound, 5th Editon. Boston MA.: ELSEVIER.
7. "Bope, E." & "Kellerman, R.". (2015). Conn's Current Therapy. Philadelphia, PA.: ELSEVIER.
8. "Prieto, J." & "Yuste, J.". (2015). BALCELLS, La Clinica y el Laboratorio. España: ELSEVIER.

9. "Jameson, J." & "Hollenger, A.". (1993, Abril 14). Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocrine Reviews*. By The Endocrine Society, Vol 14, No 2., 203-221.
10. "Stone, S." & "Henley, R." A comparison of total and free β -HCG assays in Down syndrome screening. *Prenatal diagnosis* 1993;13:535-7.
11. "Spencer, K." Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta hCG: a seven year review. *BJ Obstet and Gynecol* 1999;106:1287-93.
12. "Messerlian, G." & "Palomaki, G.". (2018). Down syndrome: Overview of prenatal screening. Enero, 24, 2018, de UpToDate Sitio web: https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/down-syndrome-overview-of-prenatal-screening?search=Down%20syndrome:%20Overview%20of%20prenatal%20screening&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
13. "Dukhovny, S." & "Wilkins-Haug, L.". (2018). Open neural tube defects: Risk factors, prenatal screening and diagnosis, and pregnancy management. Diciembre 18, 2018, de UpToDate Sitio web: https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/open-neural-tube-defects-risk-factors-prenatal-screening-and-diagnosis-and-pregnancy-management?sectionName=Timing&topicRef=426&anchor=H15&source=see_link#H13
14. Norgaard-Pedersen, Arends AH, Larsen SO. A new simple and rapid dual assay for AFP and free β hCG in screening for Down syndrome. *Clin Genet* 1994;45:1-4.
15. "Messerlian, G." "Farina, A." & "Palomaki, G.". (2018). First-trimester combined test and integrated tests for screening for Down syndrome and trisomy 18. Octubre,

- 10, 2018, de UpToDate Sitio web: https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/first-trimester-combined-test-and-integrated-tests-for-screening-for-down-syndrome-and-trisomy-18?search=First-trimester%20combined%20test%20and%20integrated%20tests%20for%20screening%20for%20Down%20syndrome%20and%20trisomy%2018&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
16. "Canick, J." & "Kellner, L.". (1999). First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. Octubre, 10, 2018, de PubMed Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028642/>
17. "BREDAKI, F." "SCIORIO, C." "WRIGHT, A. †", "WRIGHT, D.†" & "NICOLAIDES.". (2015). Serum alpha-fetoprotein in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. Junio, 24, 2018, de PubMed Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652769>
18. "Tancredi, S." "Bujold, E." " MD, "Giguère, Y." "Renald, M." "Girouard, J." & "Forest, JC.". (2015). Mid-Trimester Maternal Serum AFP and hCG as Markers of Preterm and Term Adverse Pregnancy Outcomes. Octubre 10, 2018, de PubMed Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25767942>
19. "Dehghani-Firouzabad, R." "Tayebi, N." "Ghasemi, N." & "Tahmasbi, Z.". (2009). The Association between Second-Trimester Maternal Serum Alpha-Fetoprotein in 14-22 Weeks and Adverse Pregnancy Outcome. Octubre,10,2018., Department of Obstetrics & Gynecology, Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21279936>
20. "Tikkanen, M." "Nuutila, M." "Paavonen, J." "Ylikorkala, O." & "Hiilesmaa, V.". (2007). Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption. Octubre, 10, 2018., de Department of Obstetrics and

Gynecology, University Central Hospital, Helsinki, Finland. Department of Clinical Chemistry, University Central Hospital, Helsinki, Finland. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17238224>

21. "Allen, R." "Marleen, S." "Velauthar L." & "Harrington, K.". (2013). The relationship between second trimester alpha fetoprotein levels and adverse pregnancy outcome. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 3, 262-266. 10, octubre, 2018, De PubMed Base de datos.
22. "Öztürk, H." "Erkaya, S." "Altınbaş, S." & "Karada, B.". (2014). The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes. *Turk J Obstet Gynecol*, 3, 142-147. 10, Octubre, 2018., De PubMed Base de datos.
23. "Wald, N." & "Cuckle, H.". (1982). Estimating an individual's risk of having a fetus with open spina bifida and the value of repeat alpha-fetoprotein testing. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 36, 87-95. 2010, Octubre, 10, De PubMed Base de datos.
24. "GOSDEN, C." "BUCKTON, K." "FOTHERINGHAM, Z." "BROCK, D.". (1981). Prenatal fetal karyotyping and maternal serum alpha-fetoprotein screening. *BRITISH MEDICAL JOURNAL*, 282, 255–258.. 2018, Octubre, 10., De PubMed Base de datos.
25. "Carmichael, J." "Krantz, D." "Pin Liu, H." "Janik, D." & "Hallahan, T.". (2015). Incorporation of dried blood alpha fetoprotein into traditional first trimester Down syndrome screening service. *Prenat Diagn*, 35(7), 703-708. 2018, Octubre 10, De PubMed Base de datos.

26. Goto, E. (2017). Maternal Blood Biomarkers of Placentation to Predict Low-Birth-Weight Newborns: A Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 39(8), 635-644.. 2018, Octubre, 10, De PubMed Base de datos.
27. "Sirikunlai, P." "Wanapirak, C." "Sirichotiyakul, S." "Tongprasert, F." "Srisupundit, K." "Luewan, S" "Traisisilp, K" & "Tongsong, T.". (2015). Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. Octubre 10, 2018, de *Journal of Obstetrics and Gynaecology* Sitio web: <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2015.1036400>
28. Spencer, K. (2000). Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. Octubre 10, 2018., de *Prenatal Diagnosis* Sitio web: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0223%28200008%2920%3A8%3C652%3A%3AAID-PD882%3E3.0.CO%3B2-6>
29. "Spencer, K." "K. H. Yu, C." "Cowans, N." "Otigbah, C." & "Nicolaidis, H.". (2005). Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. Octubre 10, 2018, de *Prenatal Diagnosis* Sitio web: https://fetalmedicine.com/synced/fmf/2005_31.pdf
30. Wenstrom K, Owen J, Chu DC. Free β -hCG subunit vs intact hCG in Down syndrome screening. *Obstet and Gynecol* 1997;90(3):370-74.

Anexos

1.-Consentimientos Informados



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICHTAG"
 DIRECCIÓN GENERAL ADJUNTA MÉDICA
 LICENCIA SANITARIA NO. 13 AM 03 035 012
 UNIDAD 112, A GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



HOSPITAL
 GENERAL
 de MÉXICO

SOLICITUD PARA PRUEBA DE hCG (GONADOTROFINA CORIONICA) MONOMARCADOR

- Fecha de la toma: ___/___/___
- Nombre de paciente: _____
- Dirección: _____

- ECU: _____ Teléfono: _____
- Fecha de Nacimiento: ___/___/___ FUM: ___/___/___
- Edad Gestacional por FUM: _____ Fecha de USG: ___/___/___ Por USG: _____
- Raza: Hispano-latina ___ Caucásica-Sajona ___ Negra ___ Otra ___
- Numero de Gestaciones: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Aborto: _____
- Gestación múltiple: SI ___ NO ___ Gemelar ___ Tres o mas _____
- Peso: _____ Estatura: _____ TA: ___/___ IP Art. Uterina Der _____ IP Art. Uterina Izq. _____
- Tabaquismo: Positivo ___ Negativo ___ Diabetes: I ___ II ___ Gestacional _____
- Ingesta de medicamentos: SI ___ NO ___
Especificar: _____

- USG Anormal (especificar): _____
- Hijo previo con cromosomopatías: _____ Defecto congénito: _____

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

FIRMA DE LA PACIENTE



SECRETARÍA DE SALUD
 www.pgs.salud.gob.mx

Dr. Sofía M.
 Cobata Doctores
 Delegación Cuauhtémoc
 Ciudad de México CDMX

Tel: 55 5346 2000

|

SOLICITUD PARA PRUEBA DE AFP (ALFA FETOPROTEINA)
MONOMARCADOR

- Fecha de la toma: ____/____/____
- Nombre de paciente: _____
- Dirección: _____
- ECU: _____ Teléfono: _____
- Fecha de Nacimiento: ____/____/____ FUM: ____/____/____
- Edad Gestacional por FUM: _____ Fecha de USG: ____/____/____ Por USG: _____
- Raza: Hispana-latina ____ Caucásica-Sajona ____ Negra ____ Otra ____
- Numero de Gestaciones: ____ Partos: ____ Cesáreas: ____ Aborto: ____
- Gestación múltiple: SI ____ NO ____ Gemelar ____ Tres o mas ____
- Peso: ____ Estatura: ____ TA: ____/____ IP Art. Uterina Der ____ IP Art. Uterina Izq. ____
- Tabaquismo: Positivo ____ Negativo ____ Diabetes: I ____ II ____ Gestacional ____
- Ingesta de medicamentos: SI ____ NO ____
Especificar: _____
- USG Anormal (especificar): _____
- Hijo previo con crmosomopatías: _____ Defecto congénito: _____

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

FIRMA DE LA PACIENTE

