



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina



Ginecología y Obstetricia

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

TÍTULO:

Determinación de la fracción beta- hCG libre, en suero materno, entre la semana 11 a 13.6 como biomarcador predictivo, de efectos adversos materno-fetales en pacientes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México, Eduardo Liceaga.

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

PRESENTA:

Alejandro Enrique López Pazarán

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 ESPECIALIDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA:

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”.

Ciudad de México. FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

<u>AGRADECIMIENTOS</u>	III
<u>ABREVIATURAS</u>	IV
<u>RESUMEN</u>	V
<u>INTRODUCCIÓN</u>	5
<u>MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</u>	8
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	23
<u>HIPÓTESIS</u>	25
<u>OBJETIVOS</u>	25
<u>OBJETIVO GENERAL</u>	25
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	26
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	26
<u>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</u>	26
<u>HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</u>	27
<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</u>	28
<u>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</u>	29
<u>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</u>	30
<u>RECURSOS EMPLEADOS</u>	32
<u>DIAGRAMA DE FLUJO</u>	33
<u>IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO</u>	34
<u>RESULTADOS</u>	35
<u>RESULTADOS GRAFICAS</u>	44
<u>DISCUSIÓN</u>	48
<u>CONCLUSIONES</u>	50
<u>REFERENCIAS</u>	52

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es dedicada a mis padres, esposa e hijo, sin ustedes esto no cobraría sentido la vida, me han apoyado desde el inicio, han sufrido cada desvelo conmigo pero también cada alegría esto es por ustedes y para ustedes.

Dr. Ricardo Juan Cavazos García mi asesor de tesis, muchísimas gracias por involucrarme en este maravilloso proyecto, apoyarme y brindarme su conocimiento para mi crecimiento como médico. Y de igual forma agradezco el apoyo en la realización de esta tesis al Dr Alberto Olivares Huerta.

Un agradecimiento especial al Dr. Manuel Borges Ibáñez, el cual me ha asesorado, apoyado y ha sido paciente conmigo en los últimos 3 años de mi especialidad, convirtiéndose en parte importante de mi desempeño como residente.

A mis maestros que se esforzaron en mi enseñanza con un solo propósito, que fuera mejor médico sin nada a cambio.

A mis compañeros residentes que hacen está etapa menos difícil convirtiendose en mi segunda familia. Mis residentes de mayor jerarquía, gracias por sus enseñanzas y consejos (Carranco, Carla, Dulce, Julia y Memo). Mis residentes de igual y menor jerarquía hemos crecido juntos, teniendo días buenos y malos pero siempre contando con el apoyo de cada uno (Corina, Sandra, Fernando, Romeo, Verónica, Laura, Xenia, Cynthia y Melissa). Son personas que difícilmente se encuentra uno en la vida pero que gracias a dios se cruzan en nuestro camino.

Hospital General de México por ser mi casa por 4 años en donde crecí como médico y más como persona, a los pacientes que son un libro abierto para seguir aprendiendo día tras día.

“Mientras tu duermes,el mundo continua amaneciendo”

ABREVIATURAS

hCGH. Hormona Gonadotrofina Corionica Humana.

BhCG. Fraccion B de La Hormona Gonadotrofina Corionica Humana.

h-HCG. Hormona Corionica Humana Hiperglicosilada.

hCGi. Hormona Gonadotrofina coriónica Humana Intacta.

hCGaI- Subunidad Alfa libre de la Hormona Gonadotrofina Corionica Humana.

hCGbI. Subunidad Beta libre de la Hormona Gonadotrofina Corionica Humana.

hCGn. Hormona Corionica Humana "nicked".

Bfc. Fragmento Beta core de la Hormona Gonadotrofina Corionica Humana.

P4. Progesterona.

LH. Hormona Luteinizante.

TSH. Hormona Estimulante de Tiroides.

FSH. Hormona Foliculo Estimulante.

AFP. Alfafetoproteína.

PAPPA. Proteína Plasmatica A Asociada al Embarazo.

ACs. Anticuerpos

IES. Inmunoensayos.

AMPc. Adenosin Monofosfato Cíclico.

DHEA. Dehidroepiandrosterona

MoM. Múltiplos de Mediana

RCIU. Restricción de Crecimiento Intrauterino

RESUMEN

Título :

Determinación de la fracción beta-libre de hCG, en suero materno, entre la semana 11 a 13.6 como biomarcador predictivo, de efectos adversos materno-fetales en pacientes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México, Eduardo Liceaga.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES:

La fracción *Beta* Libre de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG) actualmente se considera, un biomarcador para detección temprana de patologías maternas y fetales. Las publicaciones actuales, concuerdan que la fracción Beta Libre de hCG elevada o disminuida, se hace presente en pacientes con complicaciones materno-fetales y podría ser un marcador temprano para prevenir la morbilidad y mortalidad materno-fetal.

Objetivo General

1. Aplicar el análisis de mono marcador en suero materno en el primer trimestre como predictor de complicaciones durante el embarazo y su impacto en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal utilizando fracción B de hcg cuantificada y transformada a unidades MoM en población atendida en hospital general de México del servicio de Ginecología Y obstetricia.

Objetivos Específicos

1. Otorgar un riesgo para posibles eventos adversos durante el embarazo para la madre, feto y poder anticiparlos para mejorar calidad y atención del control prenatal.
2. Determinar la prevalencia de eventos adversos tanto maternos y fetales más comunes con respecto a la medición cuantitativa de fracción B hcg .
3. Reducir la morbilidad y mortalidad materno y fetal.

Material y Metodos

Este es un estudio de cohorte, prolectivo, prospectivo y Descriptivo.

El grupo de estudio incluye a 105 mujeres embarazadas entre 11 y 13.6 semanas en el que se realizan determinaciones séricas de las concentraciones de la fracción B Libre de hCG, en mujeres con embarazos únicos, no complicados, entre 11-13.6 semanas de gestación.

Resultados

El total de pacientes estudiadas 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.

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.

Podemos decir que MoM menor a 0.5 y mayor a 1 MoM son relacionados con complicaciones del embarazo en mujeres mexicanas, y consideramos que es una prueba de bajo costo, efectiva, predictiva y oportuna para el cuidado y salud en la mujer gestante. Y de protección para disminuir la morbilidad y mortalidad materna-fetal-neonatal.

MARCO DE REFERENCIA.

El artículo 4o., de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, establece los derechos humanos de toda persona a la salud y a decidir de manera libre, responsable e informada sobre el número y el espaciamiento de sus hijos. La Ley General de Salud en su artículo 3o., fracción IV, define la atención materno-infantil como materia de salubridad general, y el artículo 61, del mismo ordenamiento jurídico, reconoce su carácter prioritario mediante acciones específicas para la atención de la mujer durante su embarazo, parto y puerperio, así como de la persona recién nacida y etapas posteriores, vigilando su crecimiento y desarrollo.

La salud materno-infantil constituye un objetivo básico de los pueblos porque en ella descansa la reproducción biológica y social del ser humano; es condición esencial del bienestar de las familias, y constituye un elemento clave para reducir las desigualdades y la pobreza.

La Declaración del Milenio en el año 2000, hasta el 2015 la atención materna y perinatal basada en el objetivo 4, que corresponde a disminuir la mortalidad de los niños menores de cinco años, en dos terceras partes entre 1990 y 2015, y el 5 que es "Mejorar la Salud Materna", con el 5.A, que se refiere a reducir la mortalidad materna en tres cuartas partes entre 1990 y 2015, y lograr la cobertura universal de asistencia al parto, actualmente orientamos las acciones a la nueva Estrategia Mundial para la salud de la Mujer, la Niñez y la adolescencia 2016-2030, que tiene como objetivo lograr el más alto nivel de salud para todas la mujeres, los niños y adolescentes transformar el futuro y garantizar que cada recién nacido, la madre y el niño no sólo sobreviva, sino que prospere

Por lo anterior, es necesario puntualizar las acciones a cumplir en cada consulta, con sentido ético, respetuoso y humanitario, y que éstas deban realizarse cuidadosamente, con un análisis e interpretación correcta de los resultados que se obtengan de pruebas rápidas, de laboratorio y, en su caso, de gabinete. Al mejorar la consulta pregestacional y prenatal, se contribuirá a la identificación

oportuna de posibles riesgos en una fase temprana y por lo tanto establecer medidas preventivas, o bien, el tratamiento correspondiente con mínimas secuelas y evolución satisfactoria.

La mayoría de los daños obstétricos y los riesgos para la salud de la madre y la persona recién nacida pueden ser prevenidos, detectados y tratados con éxito mediante la aplicación de procedimientos para la atención, entre los que destacan, el uso del enfoque de riesgo, la realización de actividades eminentemente preventivas y la eliminación o racionalización de algunas prácticas generalizadas que llevadas a cabo en forma rutinaria y sin indicaciones generan riesgos innecesarios, es por ello que es necesario nuevas y efectivas intervenciones preconcepcionales y prenatales que permitan conocer y prevenir riesgos al detectar oportunamente alteraciones de marcadores bioquímicos como la Fracción Beta Libre de la Hormona Gonadotrofina Coriónica la cual es sintetizada en la placenta , estructura de soporte del embarazo y del desarrollo embrio-fetal

En caso de una complicación no diagnosticada de manera oportuna y que ésta evolucione a una forma severa, se establece, al igual que en otras normas internacionales vigentes, que la atención de urgencias obstétricas es una prioridad todos los días del año y que el personal de salud debe informar con oportunidad a la mujer embarazada y a sus familiares desde la primera consulta prenatal, y refiriéndola a los establecimientos para la atención médica de las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud que atienden urgencias obstétricas, sea o no derechohabiente de alguna de ellas .¹ (NOM 007)

La propueata 18, de la OMS,² La mortalidad y morbilidad materna evitable que existen actualmente son expresión de inequidad y desigualdad y de falta de empoderamiento de las mujeres. Si bien es cierto que los determinantes socioeconómicos, culturales y ambientales son factores clave que intervienen en la disminución de la morbilidad y mortalidad maternas, en el sector de la salud pueden tomarse ciertas medidas concretas destinadas directamente a su disminución. Algunas de ellas son la organización de los servicios de salud para

mejorar los servicios para la mujer en cuestiones de planificación familiar, atención antes del embarazo, en el período prenatal, en el parto y el puerperio. Con este Plan de Acción se abordan directamente elementos críticos que pueden ayudar a prevenir las muertes maternas y la morbilidad grave².

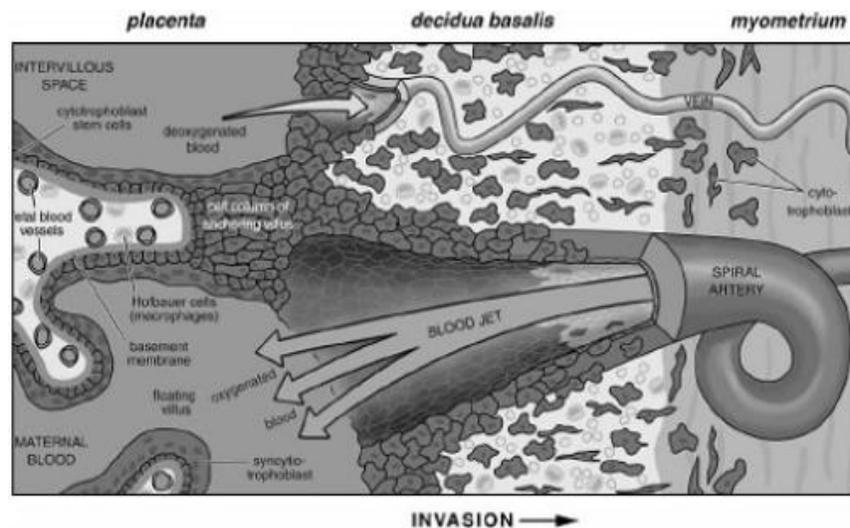
Mucha se ha hecho en relación a la reducción de la muerte materna y muy poco en relación a la morbilidad por lo que este trabajo va en relación a detectar oportunamente riesgos de complicaciones que reduzca la morbilidad materna donde más de 30,000 mujeres al año en México presentan una complicación grave .

INTRODUCCIÓN :

El embarazo modifica el metabolismo y la fisiología materna con el objetivo de mantener la gestación y el progreso de un nuevo ser, el cual posee un perfil antigénico diferente al de la madre. Por tal razón, desde la fecundación se producen cambios en las concentraciones séricas maternas de hormonas polipeptídicas, esteroides, factores de crecimiento y citocinas, que funcionan en conjunto para permitir la implantación y el correcto desarrollo del embrión y del feto.

La placenta siendo el órgano que coordina el transporte de nutrientes y la excreción de los metabolitos entre la madre y el feto, además de modular las fluctuaciones que se presentan de las principales hormonas críticas durante la gestación, como la gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactógeno placentario, la progesterona (P4), y el estradiol, que mantienen en condición estable los órganos del sistema materno-fetal y permiten la tolerancia inmunológica, esta produce diversas formas de gonadotropina coriónica humana incluyendo hiperglicosilada (hCG-h), que es la principal forma de hCG a principios del embarazo³⁻⁴ .

A pesar de que la hCG es una hormona fundamental en el embarazo, diferentes alteraciones en su concentración se han correlacionado con defectos en la implantación, abortos espontáneos, desarrollo de tumores trofoblásticos, síndrome de Down y preeclampsia. Recientemente se ha demostrado que la proporción de hCG-h a hCG total (% hCG-h) entre 8 -13 semanas de gestación predice preeclampsia con moderada precisión, es decir, con 56% de sensibilidad al 90% de especificidad.⁵⁻⁶. Considerando lo anterior, el objetivo de esta revisión es mostrar el panorama actual de las funciones, el origen y la regulación de la producción de la hCG en el embarazo.



- **SINTESIS Y FUNCIONES DE LA hCG**

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 y está constituido por 11 exones. Los exones 1-10 codifican para la mayor parte del dominio extracelular, mientras que el exón 11 codifica para una

pequeña parte del dominio extracelular, la región transmembrana y la región intracelular que contiene el extremo carboxilo terminal⁽⁷⁻⁸⁾.

Las funciones mejor documentadas de la hCG están relacionadas con eventos reproductivos, particularmente con el embarazo (tabla 1). 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. Otros estudios mostraron que la hCG promueve la diferenciación de las células placentarias e induce la producción de metaloproteinasas de matriz específicas que favorecen la invasión de los trofoblastos en el endometrio.

Tabla 1

Funciones biológicas de la hCG durante el embarazo
A.-hCG
1.-Promoción de la producción de progesterona del cuerpo luteo
2.- Angiogenesis de la vasculatura Uterina
3.- Diferenciacion de citotrofoblasto
4.- inmunosupresión y bloque de la fagocitosis de células trofoblasticas invasoras
5.- quiescencia de la contracciones uterinas
6.- promoción de crecimiento de los órganos fetales
7.- Enviar señales al endometrio para permitir la implantación mediante una acción paracrina modula el medio ambiente uterino y lo prepara para la implantación.
8.- Actuar sobre el sistema inmune materno. La hCG es un modulador inmune que regula la acción proinflamatoria. Induce al bloqueo de los macrófagos maternos impidiendo la invasión de las células placentarias y estimula a la producción de interleuquina 10 (IL-10), que funciona como regulador de los uNK, quienes se ven inducidos a la par por la producción de hCG, reduciendo la respuesta citotóxica que se pueda presentar en patologías como la preeclampsia.
9.- hCG en los espermatozoides y los receptores que se encuentran en las trompas de Falopio lo que sugiere una comunicación previa al embarazo.

B.- Hcg Hiperglicosilada
1.- estimula la implantación por invasión de células citotrofoblasticas como ocurre en la implantación del embarazo.
2.-estimula el crecimiento de la placenta promoviendo el crecimiento de las células citotrofoblasticas
C.- hCG y hCG hiperglicosiladas juntas
1.- impulsan la placentación hemocorial

Además, se ha implicado a la hCG como un agente inmunomodulador. Por otra parte, una variante hiperglicosilada de la hCG se ha correlacionado 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 amenazas de aborto^{3,4,5,7}.

El sincitiotrofoblasto ayuda al intercambio de iones y nutrientes, además de la síntesis de hormonas esteroideas y otros péptidos necesarios para el crecimiento fetal. Entre las hormonas destacadas se encuentran la progesterona y la gonadotropina coriónica (hCG) fetal, las cuales son esenciales para mantener la gestación. El sincitiotrofoblasto nucleado se regenera por una rotación continua en la cual hay proliferación de citotrofoblasto mononuclear subyacente, seguido de una fusión de ambos. Esto se da durante todo el embarazo, el cual permite un desarrollo fetal adecuado y previene un RCIU. Cuando este proceso sufre alguna alteración mediado por Hcg, se presentan patologías como la preeclampsia⁷.

La hCG es una molécula extrema , esta es una molécula con vida media larga circulante en sangre humana con un promedio de 36 hrs, está bien establecido que la hcg hiperglicosilada impulsa la invasión e implantación por la célula placentaria trofoblastica en el interior del miometrio y promueve la fusión y diferenciación de las células citotrofoblasticas periféricas, donde se encuentra el suministro de sangre a las células del sincitiotrofoblasto, la hcg promueve el desarrollo y crecimiento de las arterias espirales uterinas, fallando en cualquiera de los eventos mencionados produce una baja concentración de oxígeno condicionando a la gestante o al feto a presentar patología durante el desarrollo del embarazo⁽¹¹⁻¹²⁾.

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LA hCG DURANTE EL EMBARAZO Y SUS IMPLICACIONES

La concentración sérica de hCG es utilizada como indicadora 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. Posteriormente, entre la tercera y la segunda semanas antes del parto las concentraciones disminuyen significativamente, a diferencia de otras hormonas como la P4 o el estradiol cuyas concentraciones no se modifican. 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. La preeclampsia es un síndrome de etiología conocida, caracterizada por hipertensión, edema, proteinuria y desorden hormonal e inmunológico. En relación con el desorden hormonal, Basirat y cols, hallaron que la concentración sérica de hCG β en embarazos a término fue mayor en mujeres con preeclampsia que en mujeres normotensas. Además, la concentración de Beta libre hCG de pacientes con preeclampsia leve 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. Se ha sugerido que la hCG puede estar involucrada en el desarrollo de la preeclampsia ya que el gen receptor de hCG es expresado en las arterias espirales uterinas, promoviendo la angiogénesis de la vasculatura uterina. Se ha especulado que B-hCG interfiere con el efecto inhibidor del crecimiento de la transformación del factor de crecimiento, el factor de crecimiento derivado de plaquetas B y el factor de crecimiento nervioso ^(12,13,14).

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.

Su función en el embarazo normal es mantener la esteroideogénesis del cuerpo lúteo hasta el momento en que la placenta alcance el desarrollo adecuado para tomar esta función. Asimismo es producida por algunos tumores (carcinoma testicular u ovárico de tipo germinal) y en bajas concentraciones por hipófisis.

La hCG es una hormona con peso molecular de 36.7 kD, que forma parte de la familia de las glicoproteínas heterodiméricas hipofisarias: LH, FSH y TSH. Estas hormonas están constituidas por dos subunidades: alfa y beta, unidas por interacciones de carga y de tipo hidrofóbica. La subunidad beta de suero materno es el marcador actual del cribado para síndrome de Down en el primer trimestre.

La subunidad alfa, común a todas ellas, está codificada por un solo gen localizado en el cromosoma 6 (p21.1-23). En su estructura contiene 92 aminoácidos, 5 puentes disulfuro y 2 sitios de unión "N" para oligosacáridos en los residuos de asparagina 52 y 78 . La subunidad beta de hCG está codificada por 6 genes (hCGb 1, 2, 3, 5, 7 y 8) agrupados en un cluster simple en tandem y

"secuencias invertidas" en el Cromosoma 9 (q13.3), al igual que el gen que codifica a la LH. Está compuesta de 145 aminoácidos, posee 6 puentes disulfuro, 2 sitios de uniones "N" para oligosacáridos en los residuos asparagina 13 y 30, y 4 sitios de uniones "O" para oligosacáridos en 4 serinas de la región C-terminal, entre los residuos 121 y 145. Los oligosacáridos presentes en los sitios de uniones " N " son esenciales para el core ct/ o plegamiento de la proteína, de su unión al receptor y de su metabolismo.^(18.19)(Figura 1).

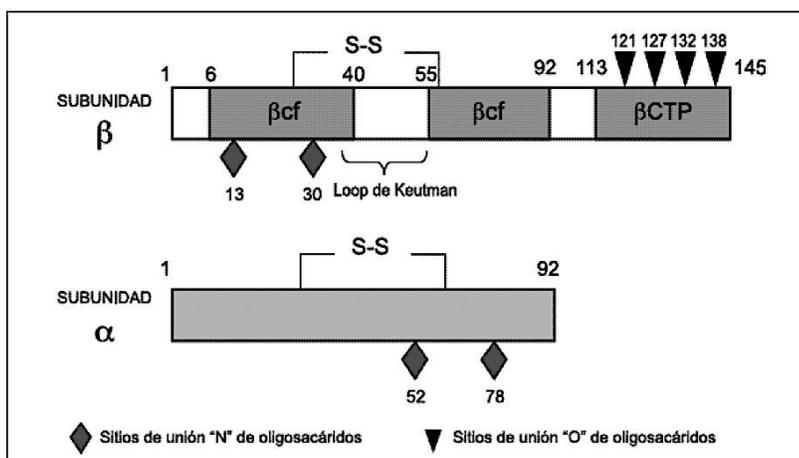


Figura 1. Esquema molecular de las subunidades de la hCG.

La subunidad beta es la que confiere la actividad biológica específica a cada una de las hormonas glicoproteicas, presentando una alta homología entre ellas (30-80%). La localización de las cisteínas en la estructura primaria para formar los puentes disulfuro y la conservación de la secuencia aminoacídica sugieren que las estructuras terciarias de hCG, LH, FSH y TSH son muy similares.

Papel de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

Tan temprano como a los tres días posteriores a la fertilización, el trofoblasto inicia la producción de hCG, la cual asegurará la receptividad del endometrio para la implantación del embrión. Esta hormona es crítica para la gestación ya que rescata al cuerpo lúteo de su involución, manteniendo así la producción

necesaria de progesterona por las células granulosas del ovario y de esta manera mantiene la fase secretoria del endometrio imprescindible para la nutrición del embrión durante las primeras etapas del desarrollo. Posteriormente la propia placenta adquiere la capacidad de producir en forma autónoma la progesterona y otras hormonas, ayudando de esta manera a mantener el embarazo; al mismo tiempo, la hCG promueve la diferenciación del citotrofoblasto en sincitiotrofoblasto, siendo este último, a su vez, el principal elemento regulador del transporte y síntesis de estas hormonas placentarias. En la sangre fetal el patrón de aparición de hCG es semejante al de la madre, pero los niveles de hCG fetales sólo alcanzan alrededor del 3% de los valores plasmáticos maternos.

La hCG que alcanza el plasma fetal a partir del sincitiotrofoblasto actúa como un sustituto de la hormona luteinizante, estimulando la replicación de las células de Leydig testiculares y la síntesis de testosterona. Esta pequeña cantidad de testosterona durante el embarazo es determinante para que el feto desarrolle sus órganos sexuales e interviene en el descenso de los testículos al final del embarazo. Además, la hCG en general, induce la síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA) por la suprarrenal fetal y favorece la hidroxilación de los esteroides precursores a nivel placentario.

La hCG se produce casi con exclusividad en la placenta, pero adicionalmente también lo hace el riñón fetal y además diversos tejidos fetales producen igualmente la subunidad β o la molécula intacta de hCG. La hipófisis y el tejido placentario expresan la subunidad α -hCG (92 aminoácidos) y su secreción se corresponde aproximadamente con la masa placentaria de manera que sus niveles plasmáticos aumentan en forma gradual y constante hasta alrededor de la semana 36, cuando alcanza una meseta que se mantiene durante el resto del embarazo².

Los estudios de biología molecular han demostrado que los trofoblastos de trisomía 21 muestran un aumento marcado en el ARNm de β -hCG y un aumento

menor en ARNm de α -hCG, sugiriendo que una de las causas de los altos niveles de hCG en suero materno es la producción y secreción de hCG la placenta. Estas observaciones se apoyan en la relativa inmadurez de la placenta, que continúa liberando grandes cantidades de hCG como en el primer trimestre³⁻⁴⁻⁵.

- **Subunidad β -hCG y su relación con eventos materno-fetales**

Hasta el presente, permanece controversial la influencia de los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG) y el riesgo de aparición de preeclampsia; en ese sentido, **Gonen y col (1994)**, evaluaron la relación entre sus niveles séricos en las semanas 12-16 y el riesgo de complicaciones del embarazo y pronóstico perinatal, encontraron que las pacientes con elevados niveles de hCG tenían un riesgo significativamente más alto para hipertensión y restricción del crecimiento fetal que aquellas con valores normales.

Luckas y col. (1999) realizaron un estudio prospectivo longitudinal de 430 primigestas y determinaron los niveles de subunidad beta libre de hCG, encontrando una elevación significativa de los niveles maternos de la subunidad beta libre de hCG en las mujeres que desarrollaron posteriormente preeclampsia y concluyen afirmando la relevancia de la subunidad beta de hCG como marcador de estados hipertensivos durante el embarazo.

Brajenovic y col. (2005), estudiaron 2110 mujeres no fumadoras con fetos estructuralmente normales, con bajo riesgo para síndrome de Down y para defectos del tubo neural, observaron una incidencia incrementada de preeclampsia entre mujeres con niveles elevados de la subunidad beta libre de hCG en relación al grupo control.

Recientemente, **Gurbuz y col. (2008)** estudiaron 80 embarazadas hipertensas y 25 normotensas como grupo control, determinando que los valores más elevados de hCG se encontraban con las gestantes que padecían Preeclampsia, esto les permitió establecer que la hCG constituye un marcador adecuado en el diagnóstico y manejo de dicha patología.

EL PAPEL MASCULINO Y EL ACIDO FÓLICO Y COMPLEJO B6 Y B12 EN LA EMBRIOGENESIS TEMPRANA Y SU RELACION EN EVENTOS ADVERSOS FUTUROS.

Actualmente, existe evidencia científica de la participación esencial del gameto masculino para la embriogénesis temprana, y no sólo la donación del genoma haploide del espermatozoides, también se ha encontrado un papel importante en la unión y fusión de los pronúcleos (singamia / anfimixis) donde se mezclan el material materno y paterno, la segmentación o clivaje del cigoto a través de la formación del huso acromático, así como la regulación epigenética para la programación del futuro desarrollo embrio-fetal y de la vida posnatal. La infertilidad masculina ocupa el 50% de los casos analizados para optar por la fertilización *in vitro*, lo que se interpreta actualmente como alteraciones epigenéticas relacionadas con el fenotipo del espermatozoides, las microdeleciones del cromosoma "Y" y alteraciones en la impronta genómica que afectan la embriogénesis temprana .

Para ser más explícitos, la herencia paterna incluye mecanismos epigenéticos como la función del centrosoma (centríolos) en la formación del huso acromático durante las mitosis de segmentación o clivaje, la compactación de la cromatina, la metilación o acetilación de las proteínas histonas, y del ácido desoxiribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN), el ARN silente y mensajero, que pueden afectar a la reproducción si no se presentan en forma correcta, esto incluye mecanismos de Impronta Genómica, que determinan la expresión genética diferencial dependiendo del origen parental, lo que pone en juego la co-responsabilidad biológica de la pareja para lograr un bebé sano.

En múltiples trabajos se han estudiado las alteraciones génicas relacionadas con cambios en las secuencias del ADN, que pueden corresponder a alteraciones en un solo nucleótido denominadas polimorfismos y relacionados con la PGR, como son la mutación del factor V de Leiden, la mutación 20210G>A de la protrombina, y la mutación 677 C>T del gen de la MTHFR. Estas tres mutaciones se han relacionado con defectos protrombóticos específicamente en vasculopatía placentaria .

Es indiscutible el papel que juega el ácido fólico (Vit B9) en la reproducción. Puede ser ingresado por los alimentos que se denominan folatos o por la suplementación o fortificación. El primer efecto biológico generoso es el de la prevención de defectos congénitos aislados, como los defectos del tubo neural, labio y paladar hendido y cardiopatías congénitas, se conoce la participación del ácido fólico en mecanismos de metilación y síntesis del ADN, interviniendo como un apoyo en los procesos epigenéticos de programación genética de los gametos y el embrión. Uno de los mecanismos genéticos involucrados es el de impronta genómica (*Imprinting genómico*), donde los efectos de la metilación inhiben la expresión génica dependiendo del origen parental, así, es conocido el gen H19 que se enciende en la madre y se apaga en el padre por metilación y genera el embrión, y en forma simultánea se apaga el gen *IGF-2* (Factor de Crecimiento *Insulin-like-2*) en la madre y se enciende en el padre, para construir la placenta.

La co-responsabilidad materna-paterna es fundamental en el manejo del genoma modulado por el ambiente (Figura 2). El metabolismo del folato en la madre es esencial, ya que favorece la maduración y equilibrio de la función del genoma del óvulo, y también en el varón, lo que de no ser así, incrementaría el aminoácido homocisteína en plasma y su efecto aumentaría el riesgo para defectos al nacimiento y pérdida gestacional por procesos epigenéticos aberrantes⁽⁷⁻⁸⁾.

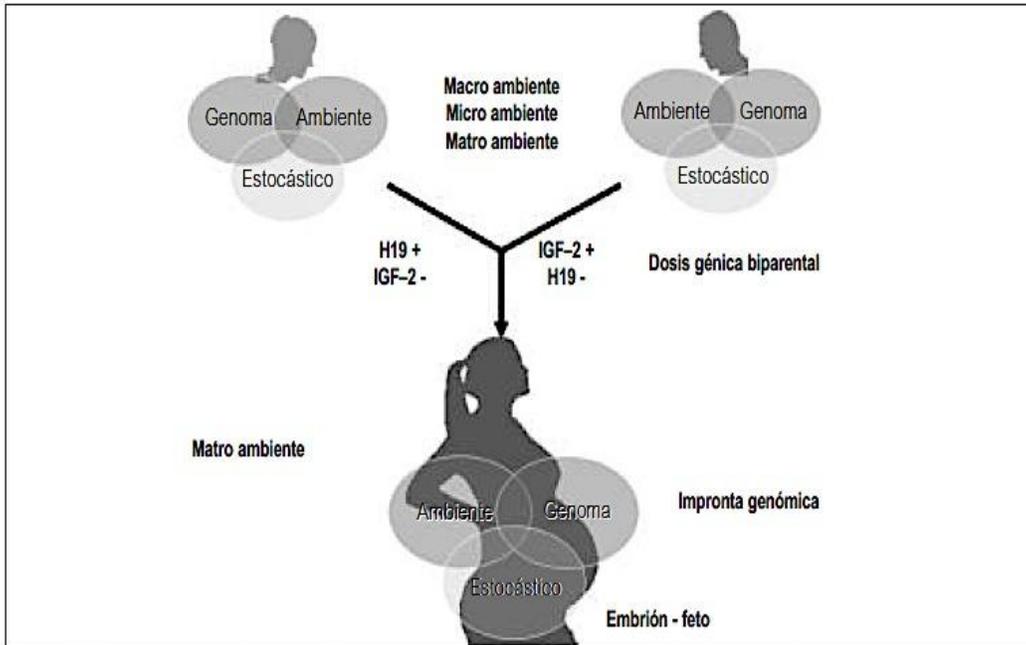


Figura 2

RIESGO POR MÚLTIPLOS DE MEDIANA.

Cuando la fracción libre de HCG estaba por encima de 1 MoM la razón de probabilidad era 4:8 (50%), sin embargo se requieren estudios adicionales sobre el desarrollo algorítmico que abarquen protocolos de marcadores cruzada en el trimestre, repetición de pruebas, antecedentes de cesáreas y placenta previa existente. El suero materno de bhcg mayor a 1.5 MoM se asocia con mayor riesgos de complicaciones en el embarazo incluyendo: pérdida fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, y parto pre termino y muerte fetal intrauterina.

En ausencia de anomalías cromosómicas o estructurales fetales, la hCG media a mitad del trimestre > 1.5 MoM se asoció con un mayor riesgo de complicaciones en el embarazo, incluyendo: pérdida fetal tardía [OR 2.2 (IC 95%: 1.3-3.0)], hipertensión gestacional [O 1.4 (IC 95%: 1.1-1.8)], preeclampsia [OR 1.19 (IC 95%: 0.88-1.61)], RCIU [OR 1.3 (IC 95%: 0.9-1.7)], parto prematuro [OR 1.7 (95% CI: 1.4-2.1)] y DFIU [OR 2.7 (IC 95%: 1.8-4.0)]. El riesgo de resultado

adverso del embarazo aumenta a medida que los niveles de ms-hCG a mediados del trimestre se vuelven más elevados.

La asociación entre el perfil de niveles séricos maternos bajos de Beta libre hCG, y subsecuente restricción de crecimiento puede reflejar un deterioro de la función trofoblastica, la cual puede conducir más tarde a una insuficiencia placentaria. Los embarazos con una elevación inexplicable de la mitad del trimestre en suero materno bhcg o AFP sérica tienen un mayor riesgo de complicaciones en el embarazo como resultado de la insuficiencia placentaria.

Durante el embarazo la hcg también promueve la diferenciación del citotrofoblasto, la inmunosupresión y el bloqueo de la fagocitosis de células trofoblasticas invasoras. Los niveles extremadamente altos de bhcg a mediados del segundo trimestre mayor a (10 MoM) implican un resultado desfavorable del embarazo. Los mecanismos para evaluar los niveles de hcg en un feto estructuralmente normal son isquemia placentaria y remodelación trofoblastica inadecuada.

Los niveles de hCG y AFP, medidos durante el primer y o segundo trimestre por si solos no pueden detectar en todas las pacientes embarazadas riesgos de desarrollar complicaciones , el flujo sanguíneo útero-placentario reducido es más frecuente en mujeres con niveles altos de hcg y AFP medidos en el segundo trimestre y pueden ser un marcador útil para el conjunto de mujeres con mayor riesgo de desarrollar complicaciones en el embarazo como perdida fetal tardía, abortos hipertensión gestacional , preeclampsia, RCIU y parto pre término ⁸.

JUSTIFICACIÓN

En México se tienen tres millones trescientos mil nacimientos al año y cerca de 5 millones de embarazos, lo cual se relaciona con la necesidad de fortalecer el cuidado de la salud materna y fetal. Buscando la mejor intervención temprana que nos permita prevenir las complicaciones que generan la morbi-mortalidad materno y perinatal.

Es por ello que se investigan bio-marcadores séricos que informen sobre el estado del embarazo y los riesgos inherentes y quedada la temporalidad se pudiesen llevar a cabo intervenciones que prevenga complicaciones y a bajo costo. Por ello se estudia un solo marcador con el deseo de obtener información para prevenir eventos adversos durante embarazo y a bajo costo.

Actualmente a nivel mundial, múltiples investigaciones demuestran la utilidad de Bhcg como marcador para detectar posibles enfermedades durante el embarazo tanto como para el feto y la madre. Existiendo mayor beneficio para mejorar la calidad de la atención en el continuo del embarazo y previniendo posibles complicaciones detectadas desde el primer trimestre del embarazo.

En México se cuenta con la NOM 007-SSA2-2016 Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida y NOM-034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. La cual se enfoca en sus puntos:

- **8.1.2.9** Doble marcador antes de la semana 12 y triple o cuádruple marcador entre las semanas 15 a 20 de la gestación, y/o
- **8.1.2.10** Triple o cuádruple marcador alterado, entre las semanas 15 a 20 de gestación.

Ésta establece los lineamientos a seguir en el caso de que el embarazo sea de alto riesgo ya sea por presentar alteraciones fetales y/o patología materna. Sin

embargo no se utilizan en pacientes sanas con la finalidad de detectar eventos adversos durante su embarazo, es por eso que con las medidas correspondientes de la toma de fracción B de la hormona Gonadotrofina coriónica humana nos basaremos para hacer diagnósticos oportunos durante los embarazos.

Existen protocolos y publicaciones para la detección temprana de enfermedades relacionadas al embarazo mediante Fracción B libre de la Hormona Coriónica Humana sin embargo es importante establecer un procedimiento estandarizado que pueda implementarse y reproducir de forma confiable, aun así categorizándose a pacientes de bajo riesgo dentro del control prenatal. En mujeres mexicanas.

Será posible que este marcador sea útil como predictor de riesgos adversos en población mexicana y poder detectar tempranamente estas posibles complicaciones y disminuirlas o prevenirlas durante el embarazo. E incluso poder integrarlo de rutina como parte del control prenatal a nivel nacional ⁸.

HIPÓTESIS

La medición de BhCG en suero materno como bio-marcador placentario único, a través de Multiplos de la Mediana (MoM), como un predictor útil de eventos adversos durante el embarazo materno-fetal. Para valorar su integración como rutina dentro de los estudios solicitados en el control prenatal de bajo riesgo.

OBJETIVOS

Objetivo General

✓ Aplicar el análisis de mono marcador en suero materno en el primer trimestre como predictor de complicaciones durante el embarazo y su impacto en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal utilizando fracción B de hcg cuantificada y trasformada a unidades MoM en población atendida en hospital general de México del servicio de Ginecología Y obstetricia.

Objetivos Específicos

✓ Otorgar un riesgo para posibles eventos adversos durante el embarazo para la madre, feto y poder anticiparlos para mejorar calidad y atención del control prenatal.

✓ Determinar la prevalencia de eventos adversos tanto maternos y fetales más comunes con respecto a la medición cuantitativa de fracción B hcg .

✓ Reducir la morbilidad y mortalidad materno y fetal.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

1.- La morbilidad y mortalidad materno-fetal es un gran problema de salud pública y es necesario generar intervenciones efectivas para acelerar su reducción.

2.- La placenta genéticamente de origen paterno-materno juega un importante papel en el soporte del embarazo seguro y protegido y el sitio de síntesis de la hormona Gonadotropina Coriónica

3.- Existen estudios de las elevaciones y disminución de las concentraciones de la fracción beta de la hCG desde etapas tempranas se asocia a efectos adversos materno-fetales con cálculo personalizado y pocos estudios realizados en la población mexicana

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio : Cohorte prolectivo, prospectivo y descriptivo. Aleatorizado, longitudinal.

Población en estudio :

Se incluyen en el estudio mujeres embarazadas de la consulta externa de obstetricia del hospital General de México, que se encuentren con embarazo entre 11 y 13.6 semanas de edad gestacional sin enfermedades preexistentes , un solo feto, y complementen la hoja de registro y firmen el consentimiento informado. Durante el período de Enero 2018 a Junio del 2018.

Hoja de recolección de datos.

**SOLICITUD PARA PRUEBA DE (BhCG)
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 ____ Cauásica-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



Figura 3

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Todas las pacientes embarazadas entre la semana 11-13.6 se gestación.
- Pacientes sin enfermedades preexistentes
- Pacientes sin estudios de flujimetria materna alterados.
- Pacientes que deseen participar en el estudio.
- Pacientes con embarazo con feto sin alteraciones morfológicas

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no deseen participar en el estudio,
- Embarazos múltiples
- Pacientes que por ultrasonido se salgan del rango de la edad gestacional del estudio.
- Pacientes con patología fetal conocida (defecto de tubo neural, cromosopatías, tumores abdominales)
- Pacientes con enfermedades preexistentes.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que fallezcan durante el seguimiento.
- Pacientes que se pierdan del servicio durante el estudio
- Pacientes que no deseen participar despues de haber firmado el consentimiento y no tomarse la muestra.

RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Se tomo una muestra de sangre en ayunas en vacutainer, sin anticoagulante, dejando que se separe el suero y se centrifuga para obtener una alicuota del suero para pasar a la cuantificacion de la fraccion B libre de la hormona gonadotrofina.

El equipo utilizado es el THERMO B.R.A.H.M.S Fast Screen pre I Plus / versión 3.0.0.6. cuyo resultado es en IU/l (unidades internacionales por litro). (FOTO 1)



FOTO 1. THERMO B.R.A.H.M.S Fast Screen pre I Plus / versión 3.0.0.6

Posteriormente se sube esta informacion a la plataforma con los datos de la paciente que incluyen la fecha del estudio, la fecha de la ultima regla, edad gestacional en semanas y dias y el calculo de la edad de la paciente a la fecha de parto. Ademas de datos importantes como son : talla, peso, indice de masa corporal, fumadora, grupo etnico, diabetes, numero de fetos, corionicidad, y metodo de concepcion, asi como antecedentes de hijos con trisomia 18, 21, y 13 y/o defectos congenitos.

Los resultados alimentan la plataforma del sistema KRYPTOR de THERMO FISHER, obteniendo los multiplos de la mediana (MoM), los cuales se registran en relacion al estandar de concentracion utilizado normal < 1.0 y > 0.5 , toda cuantificacion que salga de esta parametro se considerara fuera de rango y se

considerara como punto de referencia para su relacion con complicaciones maternas-fetales.

Con los datos obtenidos se realizó estadística descriptiva obteniendo medidas de tendencia central (moda , media y mediana con su respectiva distribución (desviación estándar , rangos intercuartilares) según la conveniencia de los resultados obtenidos.

Independientes: valores de Bhcg tomados entre la semana 11-13.6 de gestación.

Dependiente: semanas de edad gestacional

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Fracción B de la hormona coriónica humana	Es una glicoproteína compuesta por dos subunidades no covalentes, α común a todas las hormonas glicoproteicas (FSH, LH Y TSH) y una específica subunidad β . La subunidad α es un polipéptido de 92 aminoácidos, la subunidad β específica es un polipéptido con 145 aminoácidos. Es sintetizada por el	cuantitativa	nominal	Determinacion es de masa UI/L Y MoM

	trofoblasto, principalmente por el sincitiotrofoblasto, en la capa externa de las vellosidades coriales. Los niveles más altos de hGC son entre las 8-10 semanas y disminuyen hasta alcanzar una meseta entre las 18-20 sdg.			
--	--	--	--	--

Multiplos de la mediana (MoM)

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.

Los MoM del biomarcador se calcula utilizando la edad gestación derivada de la longitud craneo-cauda (LCC). El software analiza las concentraciones de biomarcadores con el siguiente esquema considerando :

- Las medianas del marcador con relación a edad gestacional.
- 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 correccion.

- Asimismo se utilizan otros factores de corrección para los biomarcadores en caso de tabaquismo, concepción con fertilización in vitro y diabetes tipo 1.

RECURSOS EMPLEADO

Recursos Humanos

- Equipo de Salud.(Médicos, Enfermeras y Residentes)
- Personal Asesor Estadístico
- Personal de laboratorio

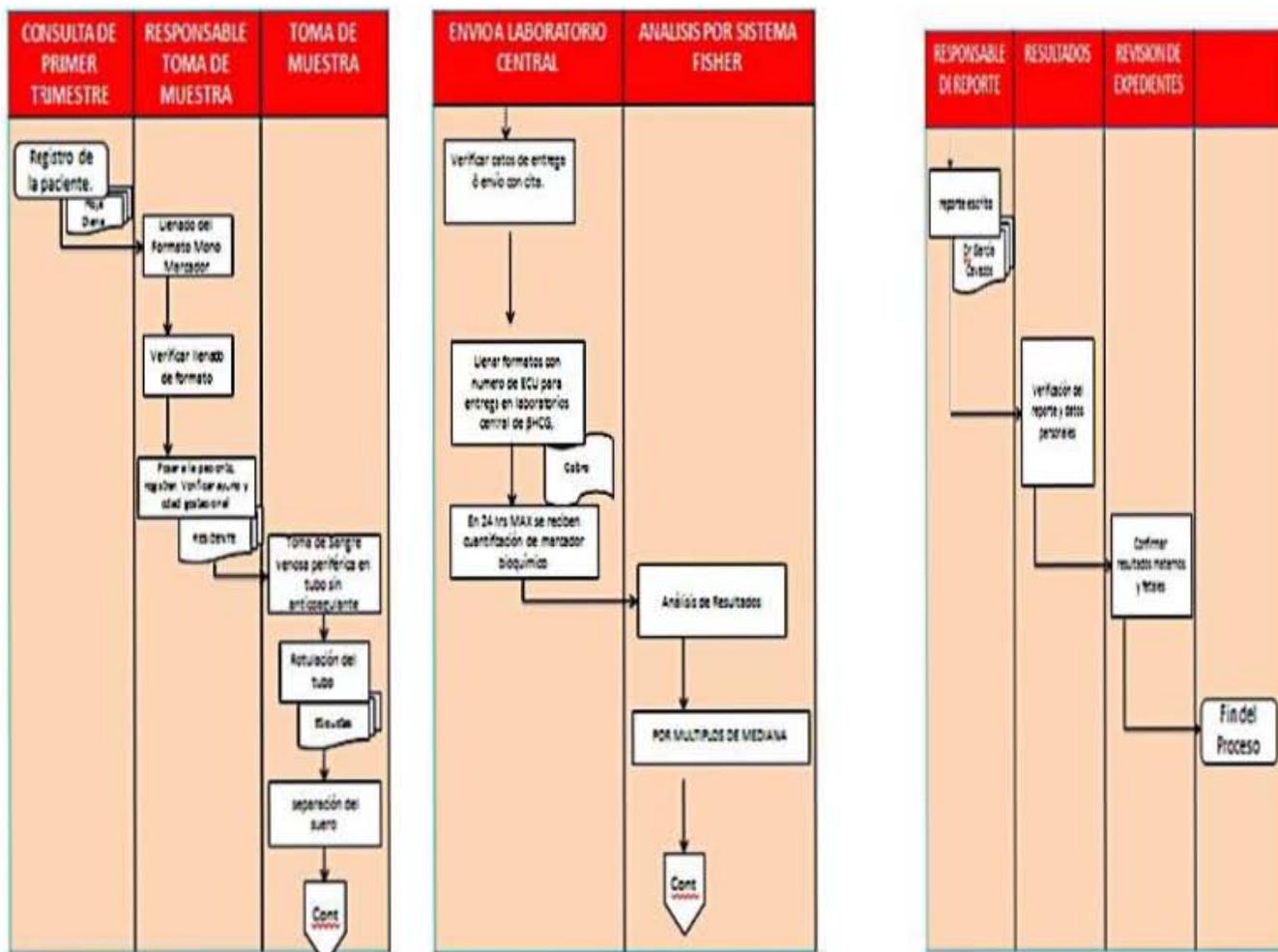
Recursos materiales

- Tubo amarillo
- Jeringa
- Torunda
- Equipo para procesar muestra. (THERMO B.R.A.H.M.S Fast Screen pre I Plus / versión 3.0.0.6.)
- Equipo de Ultrasonido

DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO

MONO MARCADOR MONO MARCADOR CONT..

MONO MARCADOR FINAL



IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

Se realizó el presente estudio estrictamente apegados 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 y NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

El estudio cuenta con riesgo mínimo, ya que se somete a la paciente que cumpla con los criterios de inclusión establecidos en el presente protocolo y que previamente acepten la toma de muestra con firma del consentimiento (figura 2) para un examen diagnóstico, mediante punción venosa para recolección de sangre por personal capacitado.

RESULTADOS

Se estudiaron 105 pacientes de la consulta externa y los referidos por médicos ginecoobstetras durante el periodo de Enero a Junio del 2018, que se encontraban entre la semana 11 y 13.6 por Ultrasonido, cubriendo los criterios de selección. (Anexo 2) como sería no presentar enfermedad preexistente, alteración de la flujometría uterina, tabaquismo, que se encontraban con criterio de selección .

Se lleno un formato con los datos de la paciente que son fundamentales para combinar con la concentración de la fracción Beta libre de la hCG, fecha de nacimiento, edad, edad gestacional, grupo etnico como se reporta en el formato anexo 2 .

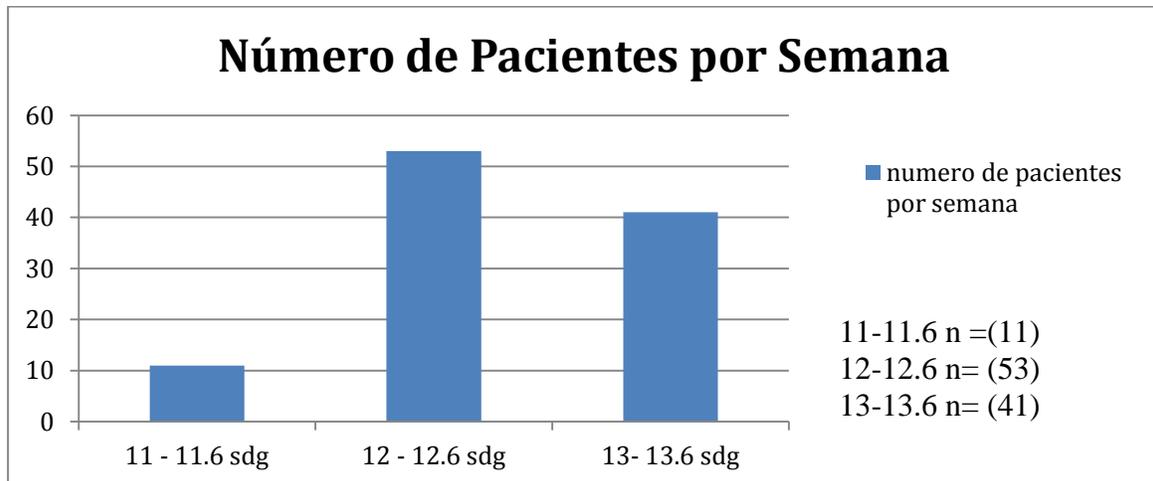
Se aplica el diagrama de flujo para las 105 pacientes registradas, esta se dividió en tres grupos por semanas de gestación, siendo el universo como lo representa la (tabla 1) y la Grafica 1. De 11 a 11.6 semanas 11 pacientes que representa el 10.4% , de 12-12.6 semanas 53 pacientes que representan el 50.4% y de 13-13.6 semanas 41 pacientes que representan el 39.2 %.

Semanas de edad gestacional	Número de pacientes	porcentaje
11- 11.6 sdg	11	10.4%
12- 12. 6 sdg	53	50.4 %
13 – 13.6 sdg	41	39.2%
total	105	100%

TABLA 1 DE PACIENTES POR SEMANA DE EDAD GESTACIONAL

En la Tabla 1 y la gráfica 1, se muestra que la población mayormente se concentra en el grupo de 12-12.6 semanas de gestacion, con 53 pacientes que representa el 50.4%, seguida de 13 a 13.6 sem con 41 pacientes siendo el el 39.2 % y la menor proporción se ubico en la semana 11 a 11.6 con solo 11 pacientes el 10.4%, lo que se relaciona con la llegada tarde de las pacientes a la unidad, y la falta de cultura de acudir el primer trimestre del embarazo , cuya

poblacion es la de menor proporción que se atinende en el servicio de Ginecologia y Obstetricia del Hospital General de México .



GRAFICA 1 NUMERO DE PACIENTES POR SEMANA DE EDAD GESTACIONAL

Se toma una muestra de sangre venosa periferica, en ayunas en vacutaner, sin anticoagulante, dejando que se separe el suero y se centrifuga para obtener una alicuota del suero para pasar a la cuantificacion de la fraccion Beta libre de la hormona gonadotrofina.

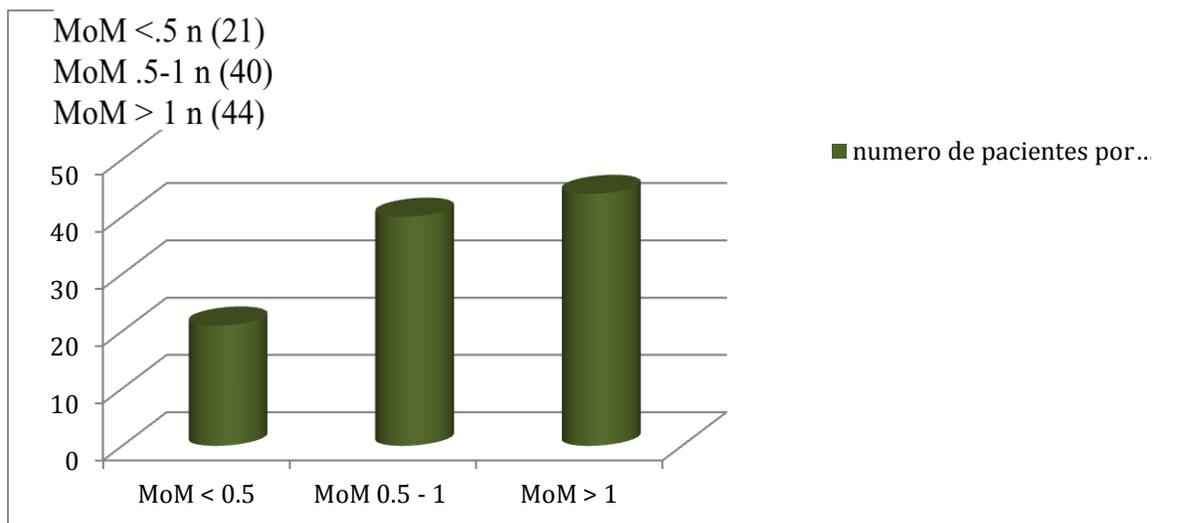
El equipo utilizado es el THERMO B.R.A.H.M.S Fast Screen pre I Plus / versión 3.0.0.6. cuyo resultado es en IU/l (unidades internacionales por litro).

Posteriormente se sube esta información a la plataforma con los datos de la paciente que incluyen la fecha del estudio, la fecha de la ultima regla, edad gestacional en semanas y dias y el calculo de la edad de la paciente a la fecha de parto. Ademas de datos importantes como son : talla, peso, indice de masa corporal, fumadora, grupo etnico, diabetes, numero de fetos, corionicidad, y metodo de concepcion, asi como antecedentes de hijos con trisomia 18, 21, y 13 y/o defectos congenitos.

Los resultados alimentan la plataforma del sistema KRYPTOR de THERMO FISHER, obteniendo los multiplos de la mediana (MoM), los cuales se registran en relacion al estandar de concentracion utilizado normal < 1.0 y > 0.5 , toda cuantificacion que salga de esta parametro se considerara fuera de rango y se considerara como punto de referencia para su relacion con complicaciones maternas-fetales.

Se obtienen los siguientes resultados :

Se distribuyen los pacientes independientemente de la semana gestacional en grupo de pacientes que se categorizo de acuerdo al MoM obtenido, realizando tres grupos aquellos con menos de 0.5 MoM, de 0.5 a 1.0 MoM (rango normal) y > 1.0 MoM.



GRAFICA 2 NUMERO DE PACIENTES CON MoM ALTERADO Y NORMAL

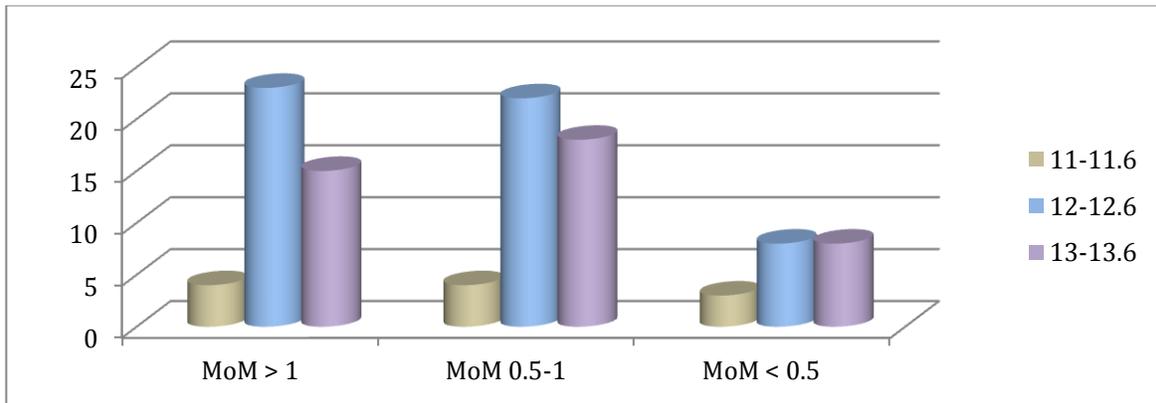
Se hicieron dos comparaciones, el primero aquellas pacientes con < 0.5 MoM contra > 1.0 MoM ; la segunda comparación con MoM alterado (que incluye aquellas con < 0.5 y > 1.0 MoM , contra MoM con rango normal (0.5-1.0 MoM).

MoM	# de Pacientes	porcentaje
< 0.5	21	20%
0.5 - 1	40	38.1%
>1	44	41.9%

TABLA 2 NUMERO DE PACIENTES CON MoM ALTERADO Y NORMAL

Lo cual determina que las unidades MoM normales, corresponde al 38.1% con 40 pacientes , < 0.5 MoM, con un 20% con 21 pacientes y >1 MoM 44 pacientes que corresponde al 41%, siendo este nivel el de mayor numero. Si tomamos en cuenta los dos niveles alterados seria el 61.9 % que incluye a 65 pacientes.

El análisis exploratorio incluyó tanto las pacientes con resultado perinatal adverso como aquellas que no lo presenta, lo cual se observa en la siguiente Tabla 2



(GRAFICA 3) EDAD GESTACIONAL Y MOM DEL TOTAL DEL TAMAÑO DE MUESTRA (n=105)

En cuanto a lograr agrupar a las pacientes que presentaron complicaciones que a continuación se describen en tres alteraciones agrupando a las pacientes en tres grupos, aquellas que presentaron diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva y alteración del crecimiento fetal.

A su vez, cada resultado perinatal se subdividió en patologías específicas dentro del mismo grupo. Las pacientes con diabetes gestacional se subdividió en aquellas que presentaban diabetes gestacional A1 (glucosa en ayuno < 90 mg/dl) y diabetes gestacional A2 (glucosa en ayuno de 90-129 mg/dl) aplicando los criterios de white modificado por Frankel . las pacientes con enfermedad

hipertensiva se subdividieron en hipertensión gestacional (TA > 140/90 mmHg sin proteinuria) y preeclampsia (TA \geq 140/90 mmHg más proteinuria y o criterios de severidad). La alteración del crecimiento fetal, pequeño para edad gestacional (peso fetal estimado entre percentil 3-10 , con hemodinámia normal) y Restricción del Crecimiento Intrauterino (peso fetal estimado en percentil menor a 10 con hemodinámia alterada o peso fetal estimado en percentil < 3).

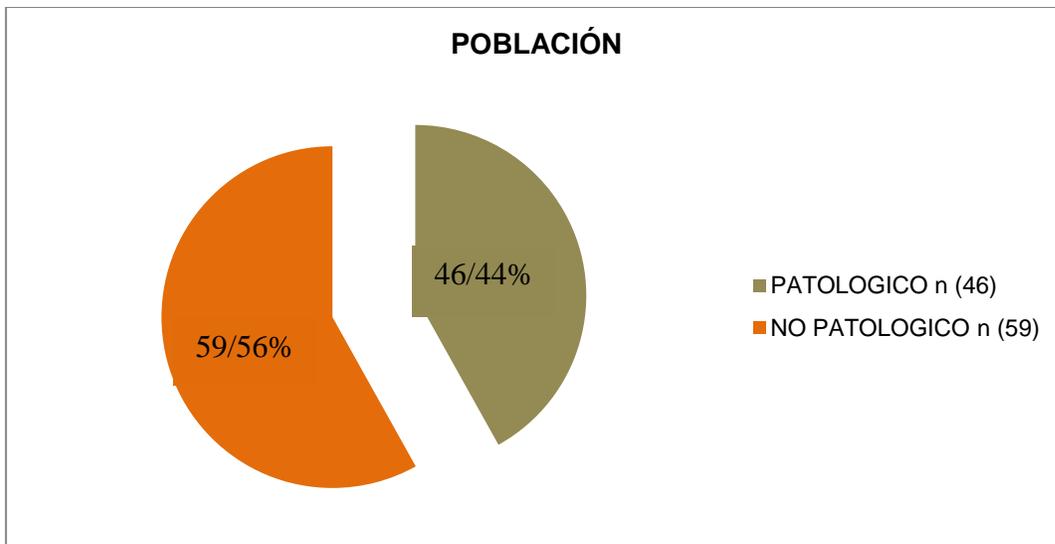
Los resultados obtenidos de la comparación del total de nuestra población (n=105) se muestra en la tabla (3), se obtuvieron 46 pacientes con resultado perinatal adverso y 59 con embarazo normo evolutivo (grafica 4)

	Embarazos enero-agosto 2018	Porcentaje
No de Embarazos sin patología	59	56%
No de embarazos con patología	46	44%
total	105	100%

Tabla 3 (n= 105 pacientes) que desarrollaron o no patología

La relacion de efectos adversos se registra de las 105 pacientes con 46 casos que representa el 46/44%, y sin alteraciones el 59/56% , lo que al entrecruzar las MoM alteradas y normal con la complicaciones se registra de la siguiente manera

.

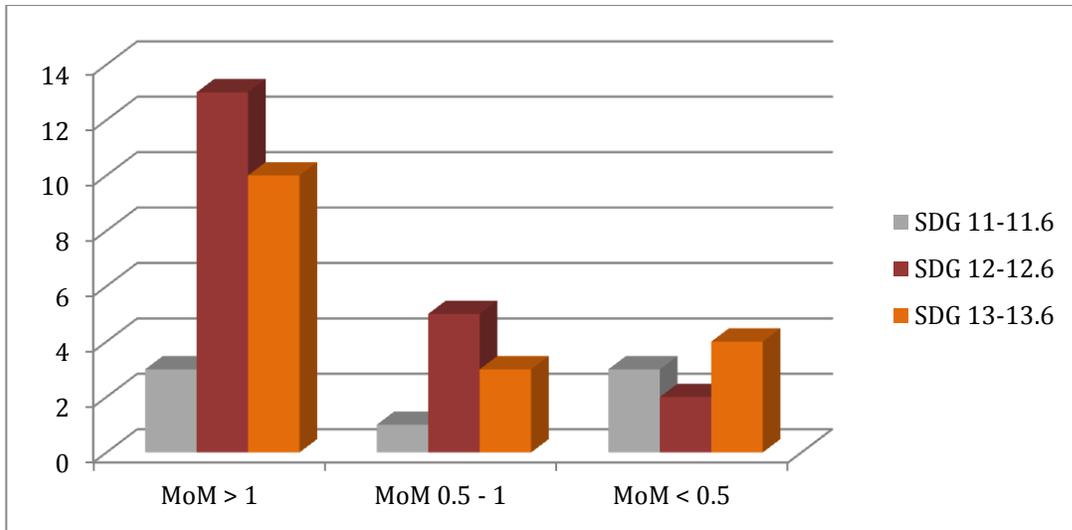


Grafica 4.

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). Se realizaron 4 comparaciones tomando en cuenta la semana de gestación, la primera corresponde a <0.5 MoM VS > 1.0 MoM . la segunda comparación entre los MoM patológicos (<0.5 y > 1.0 MoM) vs MoM normal , la tercera comparación agregando todos las pacientes de las tres semanas con MoM <0.5 Vs todas las pacientes de las tres semanas > 1.0 MoM , Y la cuarta comparación agregando todas las pacientes de las tres semanas con MoM alterado (<0.5 y >1.0 MoM) Vs MoM normal.



GRAFICA 5. GLOBAL DE PACIENTES QUE DESARROLLARON PATOLOGIA MATERNA Y/O FETAL ENTRE LAS SEMANAS 11- 13.6 SDG CON MoM ALTERADO (<0.5 O > 1.0) Y NORMAL (0.5-1.0)

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 . (Cuadro 1)

(Cuadro 1) 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. (cuadro 1)

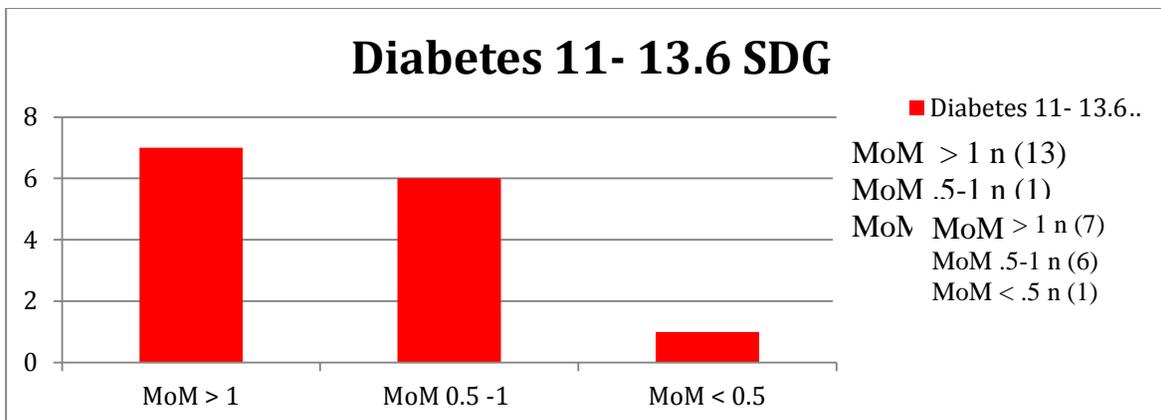
La tercera comparación comprendida a las alteraciones del crecimiento mostro que 2 pacientes (9.5%) mostraron MoM < 0.5 , 2 pacientes (5%) con MoM normal y 3 pacientes (6.8%) con MoM > 1.0 , sin reportar diferencia significativa en las comparaciones correspondientes para el subgrupo de fetos pequeños 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. (Cuadro 1)

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.

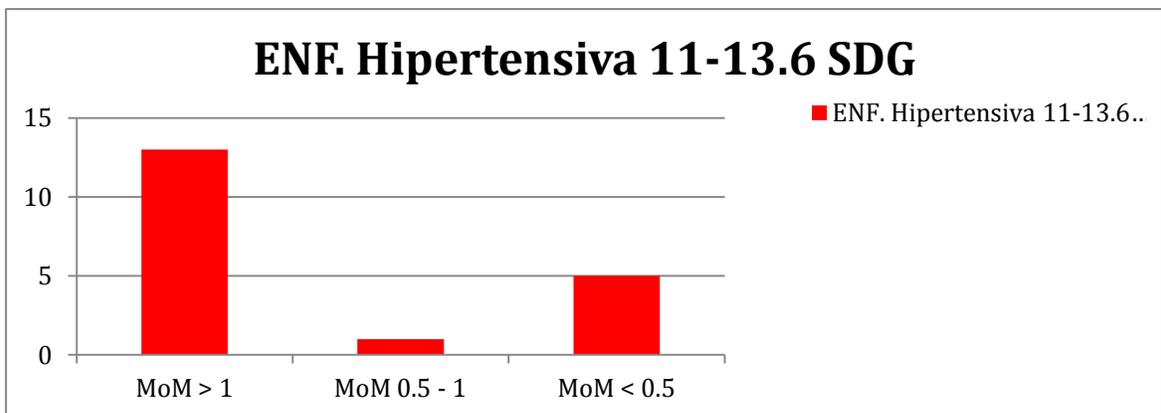
CUADRO 2 Comparaciones de MoM de pacientes con evento adverso con prueba exacta de Fisher.

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 sdg						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

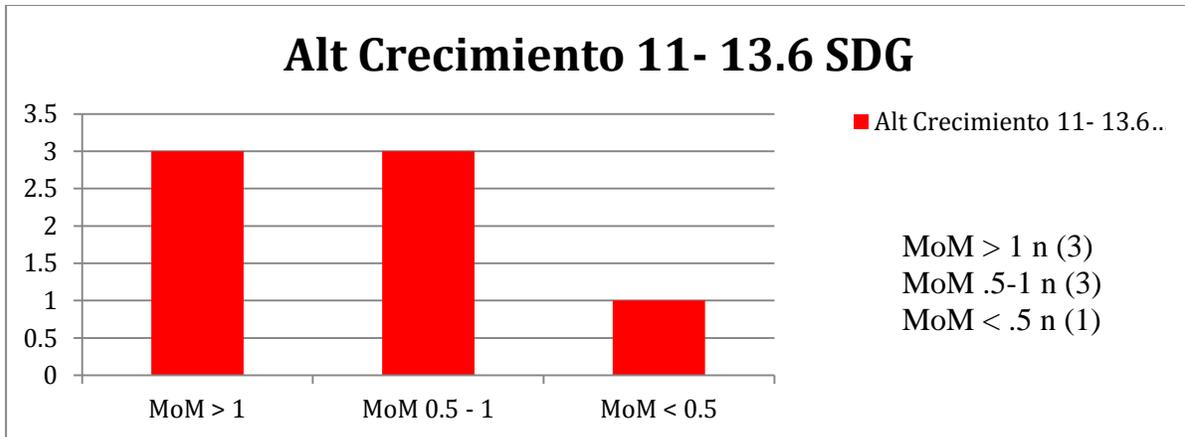
RESULTADOS DE GRÁFICAS



(GRAFICA 6) NUMERO TOTAL DE PACIENTES CON DIABETES DE LA SEMANA 11 A 13.6 DE GESTACION, Y NUMERO DE PACIENTES CON MoM EN RANGO NORMAL (0.5-1.0) Y ALTERADO (<0.5, > 1.0)



(GRAFICA 7) NUMERO TOTAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HIPERTENSIVA, DE LA SEMANA 11 A 13.6 DE GESTACION, Y NUMERO DE PACIENTES CON MoM EN RANGO NORMAL (0.5-1.0) Y ALTERADO (<0.5, > 1.0)



(GRAFICA 8) NUMERO TOTAL DE PACIENTES CON ALTERACION DEL CRECIMIENTO DE LA SEMANA 11 A 13.6 DE GESTACION, Y NUMERO DE PACIENTES CON MoM EN RANGO NORMAL (0.5-1.0) Y ALTERADO (<0.5, > 1.0)

En la siguiente (tabla 4) 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).

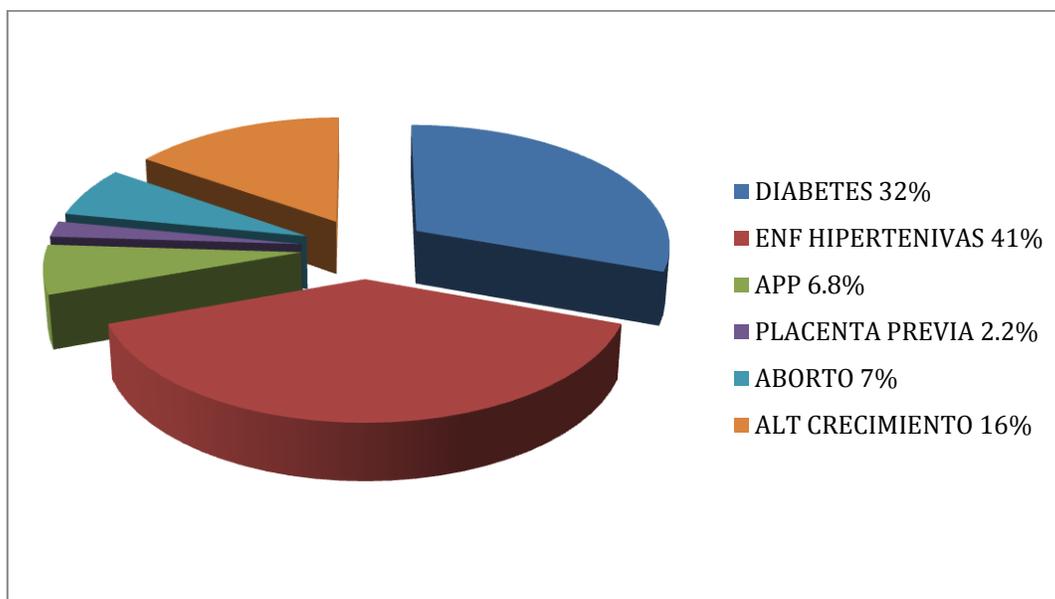
Cuadro de pacientes con patología por Múltiplos de Mediana y edad gestacional

	+ 1 MoM	1-.5 MoM	- .5 MoM	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 4

En la siguiente grafica (9) se observan los porcentajes por enfermedad desarrollada del total de la muestra con evento adverso, en donde las dos

enfermedades comunmente detectadas por el monomarcador BhCG con MoM alterado fueron Diabetes y Enfermedades hipertensivas.

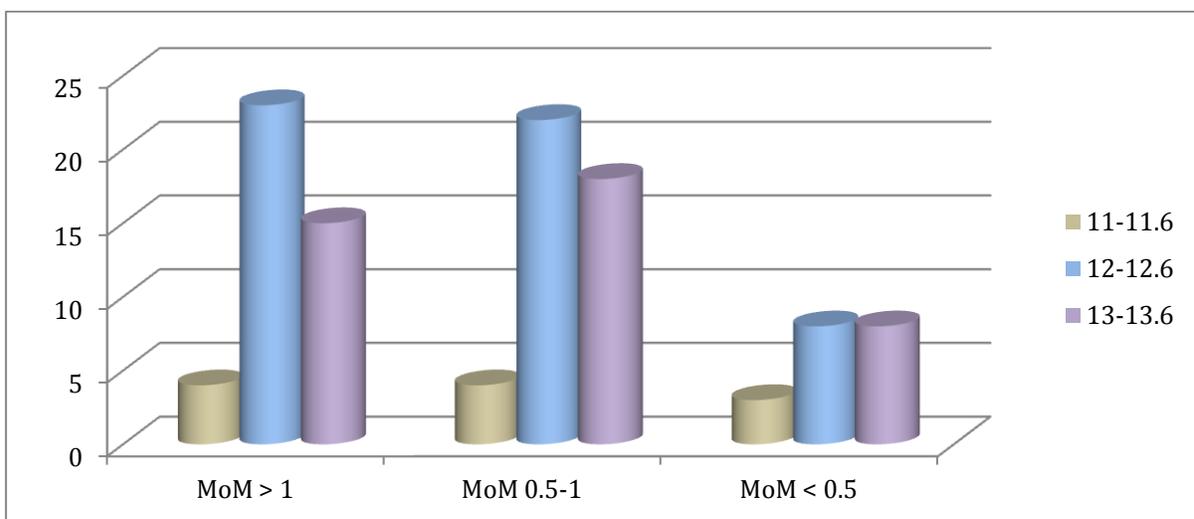


GRAFICA 9 TOTAL DE (%) DE PATOLOGIA MATERNA-FETAL DESARROLLADA, EN PACIENTES CON EVENTO ADVERSO

En la (tabla 5) 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 5) DE PACIENTES CON MoM NORMAL Y ALTERADO QUE DESARROLLARON O NO PATOLOGI



GRAFICA 10 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL NIVELES DE MOM

En la tabla (6) se muestra las semanas de edad gestacional dividida por MoM, donde se puede observar que el número de pacientes con MoM > 1.0 fue mayor y que la población por semana de edad gestacional mayormente recolectada fue entre las 12 y 12.6 semanas de gestación, cabe mencionar que el total de la población con MoM alterados (<0.5 y >1.0) fue superior de las que presentaban MoM en rango normal (0.5-1.0) .

	11-11.6 SDG % (n)	12-12.6 SDG % (n)	13-13.6SDG % (n)	TOTAL
> 1 MoM	3.8%(4)	22.8%(24)	15.3%(16)	41.9%(44)
0.5-1 MoM	3.8%(4)	18.1%(19)	16.2%(17)	38.3%(40)
<0.5 MoM	2.8%(3)	8.5%(9)	8.5%(9)	19.8%(21)
TOTAL	10.4%(11)	49.4%(52)	40.2%(42)	105= 100%

TABLA 6 SEMANA DE EDAD GESTACIONAL CON MoM NORMAL Y PATOLOGICO DEL TOTAL DE LA POBLACION

Por ultimo mencionamos que las pacientes que tuvieron perdida gestacional antes de las 20 semanas (Aborto), presentaron MoM muy elevados o muy bajos ($> 4.0/<0.2$) dentro del registro de pacientes con patologia, 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

México es un gran país, sin embargo, un gran problema de salud pública mundial del que México no escapa, es el de la mortalidad y morbilidad materna, existen muchos programas para cuidar la salud materna que hasta ahora no han dado todo el efecto que permita acelerar la reduccion de la muerte materna, sin embargo se han realizado esfuerzos y practicas exitosas. Una area que se ha descuidado son los programas de prevención de complicaciones del embarazo donde más de 30,000 mujeres en México al año presentan complicacion de diferentes grados que repercuten en su vida futura y reproducción.

En la busqueda de intervenciones efectivas es necesrio tenere evidencias clinicas que nos permitan cambiar las politicaas publicas een la atencion prenatal temprana y evitar complicaiones materno-fetales-neonatales.

La elevación inexplicable en el primer trimestre de la hCG en especial la fracción beta libre, que ha sido definida con cortes que varían de 2.0 MoM a 4.0 MoM en ausencia de alteraciones cromosómicas fetales, Anomalías placentarias (p. ej., embarazo molar), embarazo múltiple o fallecimiento fetal. Aunque la causa exacta para una elevación inexplicable no se entiende totalmente, hipoxia del citotrofoblastos muestra mayor proliferación y aumento de la produccion de hCG como respuesta al insulto placentario. Estudios han asociado a los elevados niveles de hCG con chorioangiosis de placenta (una proliferación capilar anormal

que se ha asociado con hipoxia dentro del útero). la coexistencia de elevada actividad inexplicable de hCG y mosaicismo confinado a placenta o hematomas retroplacentario.

Los niveles de la hormona se han modificado en este estudio por la frecuencia tan alta de enfermedad hipertensiva y determinar la sensibilidad en la población mexicana diseñados para lograr ubicar lo mas cercano a la elevación en México como límite superior de 1.0 MoM y como se ha visto en este estudio las mas elevadas > 2.0 a 4.0 MoM se han relacionado con casos severos y muerte fetal. La mayoría de los estudios se realizan en el segundo trimestre con la molecula completa de hCG, y poco se conoce el comportamiento en el primer trimestre y los niveles de MoM para complicaciones solo en caso la fraccion beta cuando se eleva y se relaciona con un embarazo con un feto con trisomia 21 o cuando es muy baja con MoM < a 0.5 , con pérdida gestacional o Trisomía 18 y 13 sin embargo en los caso inexplicables su relación temprana con enfermedad hipertensiva es apoyada por varios estudios , sin embargo se han estudiado otros biomarcadores como factor placentario, que se relaciona con riesgo de Preeclampsia .

Parece haber un cierto grado de correlación entre los niveles más altos de hCG y mayor frecuencia de complicaciones perinatales como RCIU, la hipertensión gestacional con proteinuria con o sin características adversas, trabajo de parto prematuro y Obito, la relación también parece aplicarse a una población de alto riesgo para la hipertensión gestacional sobre la base de antecedentes previos.

En el primer trimestre, bajos niveles de hCG (0,4 o 0,5 MoM) han sido asociados con una mayor incidencia de peso al nacer por debajo del percentil 5 o 10 (1.6 – 1.7; 95% CI 1,1 – 2,5) y aborto espontáneo (11.7, IC 95%: 6.9 – 19.8). niveles extremadamente bajos (<1 º percentila o 0.25 MoM) han sido asociados con un mayor riesgo de pérdida espontánea antes de las 24 semanas (ajustar rango de OR: 3.6 – 62.0).

CONCLUSIONES

Este primer estudio en población mexicana muestra la relación con la cuantificación de la fracción B libre de la hCG, ya que nos orienta que en etapas tempranas del embarazo (11 a 13.6 semanas) es posible obtener MoM de pacientes fuera de rango normal (<0.5 o >1.0) e incrementar el riesgo de desarrollar un evento adverso durante su embarazo. Aunque es un estudio primario con un universo de pacientes todavía pequeño, se observó que las patologías más frecuentes desarrolladas en el estudio fueron enfermedades relacionadas a síndromes placentarios (enfermedad hipertensiva, aborto y alteraciones en el crecimiento).

Podemos decir que MoM menor a 0.5 y mayor a 1 MoM son relacionados con complicaciones del embarazo en mujeres mexicanas.

De misma forma se obtuvieron MoM alterados con patología diabética y que nos hace sospechar que el monomarcador podría estar en relación a esta enfermedad e involucrar la función y metabolismo placentario.

Cabe señalar que el estudio se relacionó con mayor frecuencia con patología materna que fetal con MoM anormales, sin embargo, estadísticamente no fue significativa por no contar con un número mayor de tamaño de muestra por lo que este estudio se propone seguir realizándolo como un estudio prospectivo donde se pueda observar y controlar algunas de las variables confusoras detectadas, que pudieran alterar los resultados y con un número mayor de muestra. En algunos casos con MoM alterados podrían no presentar desenlace anormales debido al manejo oportuno obstétrico por especialistas que determinaron manejos terapéuticos más orientados a proteger la sintomatología gestacional.

Podemos identificar debilidades y fortalezas en este estudio dentro de las debilidades como el tamaño de muestra, el embarazo como de control de muchas variables y la cultura de la mujer mexicana de no llegar tempranamente a su atención lo que es una demora muy importante para su oportuna intervención y no se pueden controlar aquellas variables en que pudieran afectar los resultados perinatales reportados, dado que las patologías mayormente encontradas cuenta con diferentes factores de riesgo que podrían sesgar los resultados, así como suplementación farmacológica en el embarazo, como mencionamos con anterioridad, siendo un principio ético la intervención ante los riesgos.

Consideramos que es una excelente intervención de bajo costo, efectiva, predictiva, oportuna y bajo los criterios de protección de la mujer en el embarazo para favorecer el cuidado de la salud materna y especialmente importante continuar con el estudio para generar una política pública dirigida, económica y de protección para disminuir la morbilidad y mortalidad materna –fetal-neonatal.

BIBLIOGRAFIA :

1.- NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida.

2.- Acción para acelerar la reducción de la mortalidad materna y la morbilidad materna grave OMS OPS . 51º Consejo Directivo , 63º Sesión del Comité Regional 2011.

3.- Cole L, A. : hCG, the wonder of today's science *Reproductive Biology and Endocrinology* 2012, 10:24

4.- Cole L,A. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. Review *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009, 7:8

5.- Furuya M, Ishida J, Aoki I, Fukamizu A . : Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2008:4(6) 1301–1313

6. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y Tercer nivel de atención. GPC 2017. IMSS 020-08.

7.- Cole L.A.: New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009 7:8

8.- Gagnon A, Vancouver BC, Wilson D. Obstetrical Complications Associated With Abnormal Maternal Serum Markers Analytes. **JOGC** OCTOBRE 2008: 918-932.

9.- Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD; SOGC Genetics Committee, CCMG Prenatal Diagnosis Committee, SOGC Diagnostic Imaging Committee. Prenatal screening for fetal aneuploidy. SOGC Clinical Practice Guideline No.187 *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(2):146–61.

- 10.- Ollendorff DA, Goldberg JM, Abu-Jawdeh GM, Lurian JR. Markedly elevated maternal serum alpha-fetoprotein associated with a normal fetus and choriocarcinoma of the placenta. *Obstet Gynecol* 1990;76:494–7.
- 11.- Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahoney MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum -fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1064–6.
- 12.- Heinonen S, Rynänen, Kirkinen P, Saarikoski S. Uterine malformation: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Prenat Diagn* 1996;16:635–9.
- 13.- Impacto y desafíos biomédicos de la pérdida gestacional recurrente Ricardo J. García-Cavazos *CMR-2010*. Vol. 16. Nº 3.
- 14.- Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy: *Rev Obstet Gynecol*. 2009, 2:76-83.
- 15.- Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, Gordon C, Smith S, Pauli RM, et al. Stillbirth Classification-Developing an International Consensus for Research: Executive Summary of a National Institute of Child Health and Human Development Workshop. *Obstet Gynecol*. 2009; 114:901-14.
- 16.- Kavanaugh K, Robertson P. Recurrent Perinatal loss:A Case Study. *Omega (Westport)*; 1999. p. 133-47
- 17.- Relación de la subunidad beta de gonadotropina coriónica humana, testosterona libre y sexo fetal con el desarrollo de preeclampsia. Francisco A. Yegüez M.1 , Olivar C. Castejón1 , Marisol García de Yegüez2 (*Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Agosto 2007 Vol. 11 Nº 2*).

18.- Meis PJ, Goldbenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm precision study: risk factors for indicated preterm birth. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):562-567.

19.- McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, Jaffe RB. Fetal tissue can synthesize a placental hormone. Evidence for chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis by human fetal kidney. *J Clin Invest* 1981; 68 (1): 306-309.

20.- Las Hormonas Placentarias. En: Cunningham FG, Gant NF, Leneo KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD editores. *Williams Obstetricia*. 21ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002. p. 92-108.

21.- concentración sérica de β -hcg y papp-a en embarazos de 9 a 14 sdg y su relación con aneuploidias y complicaciones del embarazo en población mexicana. Gema V. Noceda Rivera,* Ricardo García Cavazos **

22.- Stone S, Henley R. A comparison of total and free β -HCG assays in Down syndrome screening. *Prenatal diagnosis* 1993;13:535-7.

23.- 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.

24.- Levett L, Liddle S, Meredith R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:115-18.

25.- First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free b-hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome S. Shiefa • M. Amargandhi • J. Bhupendra • S. Moulali • T. Kristine *Ind J Clin Biochem* (Jan-Mar 2013) 28(1):3–12

26.- Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:167–70.

27.- Wilson RD. Amended Canadian Guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005—techniques for prenatal diagnosis. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 168, November 2005. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27:1048–54.

28.-Bindra R, Liao VHA, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:219–25.

29.- First trimester serum placental growth factor and hyperglycosylated human chorionic gonadotropin are associated with pre-eclampsia: a case control study (Keikkala et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16:378)

30.- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130–7.

31.- Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2012;29:551–6.

32.- Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:141–6.

33.- Maternal Serum Screening Markers and Adverse Outcome: A New Perspective David Krantz, Terrence Hallahan, David Janik, and Jonathan Carmichael (J Clin Med. 2014 Sep; 3(3): 693–712. Published online 2014 Jul 3.).

34 Cuckle H., Benn P., Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome—A cost sensitivity analysis. Prenat. Diagn. 2013;33:636–642. doi: 10.1002/pd.4157. [PubMed: 23674341]

35. Petersen O., Vogel I., Ekelund C., Hyett J., Tabor A. Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing (NIPT); a population-based study from a country with existing first trimester screening. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014;43:265–271. doi: 10.1002/uog.13270. [PubMed: 24375770]

36. Poon L.C., Musci T., Song K., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11–13 weeks' gestation: Relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. Fetal Diagn. Ther. 2013;33:215–223. doi: 10.1159/000346806. [PubMed: 23466432].

37. - First trimester screening using ultrasound and serum markers in Panamanians: Factors associated with adverse pregnancy outcomes (J Res Med Sci. 2014 May; 19(5): 451–456. PMID: PMC4116578).

38.- 1. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011;31:7–15. [PubMed: 21210475]

39.- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. Semin Perinatol. 2005;29:225–35. [PubMed: 16104673]

40.- Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:618–24. [PubMed: 18461550].

41.- Combination of PAPP_A, fhCG β , AFP, PIGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Earlyonset Preeclampsia (*Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2015:9) Anna Yliniemi¹, Kaarin Makikallio¹, Teemu Korpimäki², Heikki Kouru², Jaana Marttala^{1,3} and Markku Ryyänen¹.

42.- First Trimester Biomarkers in the Prediction of Later Pregnancy Complications Stefan C. Kane,¹ Fabricio da Silva Costa,^{1,2,3} and Shaun Brennecke^{1,2} (*Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 807196, 6 pages).

43.- NHS National Institute for Health and Clinical Excellence, “Antenatal care,” NICE Clinical Guideline 62, London, UK, 2010.

44.- H. S. Cuckle, “Screening for pre-eclampsia—lessons from aneuploidy screening,” *Placenta*, vol. 32, pp. S42–S48, 2011.

45.- J. Atkinson A.J., W. A. Colburn, V. G. DeGruttola et al., “Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework,” *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 69, no. 3, pp. 89–95, 2001

46.- Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis Pensée Wu ^{1,2,†,‡}, Caroline van den Berg ^{3,†,‡}, Zarko Alfircic ^{4,‡}, Shaughn O’Brien ^{1,2,‡}, Maria Röthlisberger ^{5,‡}, Philip Newton Baker ^{6,‡}, Louise C. Kenny ^{7,‡}, Karolina Kublickiene ^{8,‡} and Johannes J. Duvekot ^{2,‡}, (*Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 23035-23056; doi:10.3390/ijms160923035)

47.- Mid-Trimester Maternal Serum hCG and Alpha Fetal Protein Levels: Clinical Significance and Prediction of Adverse Pregnancy Outcome Georgios Androutsopoulos 1, *, Panagiotis Gkogkos 1 , Georgios Decavalas 1 , Maternal Serum Markers and Pregnancy Outcome Androutsopoulos G et al (Review Article; Received: 03 Apr 2012, Revised: 02 Oct 2012, Accepted: 08 Oct 2012; DOI: 10.5812/ijem. 5014).

48.- Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med* (Maywood).2007;232(8):993-1004

49.- Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.*2012;34(2):142-53

50.- Androutsopoulos G, Gkogkos P, Papadopoulos V, Adonakis G, Tsapanos V, Vassilakos P, et al. Mid-trimester maternal serum markers in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.*2009;36(4):237-40

51. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Vassilakos P, Panayiotakis G, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum hCG levels in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.*2009;36(3):173-5