



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**MEDICINA MATERNO FETAL**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”

**ALFAFETOPROTEINA Y LONGITUD CERVICAL EN EL  
SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO COMO PREDICTORES  
DE PARTO PRETÉRMINO.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN MEDICINA MATERNO FETAL

**PRESENTA:**

Dra. Lourdes Rojas Zepeda

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. Johnatan Torres Torres

Cd. de México. Julio 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.

<b>CONTENIDO</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>IV</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>4</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>4</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>5</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>5</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>5</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</b>	<b>6</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>8</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>15</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>16</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>17</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>19</b>
<b>I. CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>19</b>
<b>II. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>	<b>23</b>

## ***AGRADECIMIENTOS***

A mi esposo; por su amor, apoyo y confianza.

A mis padres; por su amor incondicional.

A mis maestros; por su tiempo, ejemplo y paciencia.

## ***RESUMEN***

A nivel mundial cada año nacen 15 millones de niños prematuros y en Latinoamérica y el Caribe mueren 135,000 niños anualmente debido a prematuridad. En México nacen 120,000 prematuros al año, siendo la principal causa de mortalidad neonatal en nuestro país con un 28.8%. El Parto Pretérmino es causa importante de muerte perinatal y de deficiencias en el desarrollo neurológico de los niños, por lo que la predicción y prevención de esta complicación es uno de los mayores desafíos en el cuidado materno-fetal. Se define como parto pretérmino a los nacimientos que se suceden antes de la semana 37 de gestación, sin embargo, en los nacimientos que se suceden antes de la semana 34 de gestación son los que poseen mayores índices de mortalidad y morbilidad. Combinando la historia materna, la longitud del canal cervical y los niveles séricos maternos de AFP en semana 18-23.6 de gestación podemos predecir, en forma temprana, aquellos embarazos que serán susceptibles de sufrir esta condición.

**OBJETIVO:** Identificar la asociación entre parto pretérmino con la concentración de alfafetoproteína y longitud cervical en segundo trimestre de gestación.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** El parto pretérmino es causa importante de mortalidad y morbilidad neonatal, la identificación temprana es difícil debido a que la mayoría de nacimientos pretermino ocurre en mujeres que no tienen factores de riesgo. Por lo cual es de vital importancia la asociación de marcadores en el segundo trimestre para identificar a mujeres con riesgo de desencadenar trabajo de parto antes de la semana 37 de gestación.

¿Existe asociación entre parto pretérmino con la determinación de alfafetoproteína y longitud cervical en segundo trimestre de gestación?

**JUSTIFICACION:** El parto pretérmino es causa importante de muerte perinatal y de deficiencias en el desarrollo neurológico infantil. A nivel mundial cada año nacen 15 millones de prematuros, en México nacen 120,000 prematuros al año, en el Hospital General de México en el año 2018 hubo un total de 3009 nacimientos, de los cuales: 558 casos fueron prematuros ( 18.5%) y el 10.5% fallecieron (59 pacientes).

Por lo cual una detección temprana de pacientes con riesgo de parto pretérmino permitirá implementar medidas preventivas que retrasen o disminuyan la severidad del cuadro clínico, llevar a cabo un control prenatal enfocado en las necesidades de la gestación, con el objetivo de prevenir complicaciones y evitar riesgos perinatales.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio prospectivo, longitudinal y analítico, en 54 mujeres embarazadas del servicio de Medicina Materno-Fetal, para la evaluación en el segundo trimestre en el periodo comprendido del 1 de marzo 2019 al 31 de agosto 2019, entre las semanas 18-23.6. Todas las pacientes serán evaluadas por: historia clínica, ecografía obstétrica que incluye cálculo de edad gestacional mediante fetometría promedio, medición de la longitud cervical, extracción de muestra de sangre materna para posterior evaluación de niveles séricos de Alfafetoproteína.

El análisis estadístico se realizará por métodos de estadística analítica y descriptiva.

Palabras clave: Parto Pretérmino, alfafetoproteína, longitud cervical.

# INTRODUCCIÓN

## *Marco de referencia y antecedentes*

En Latinoamérica y el Caribe mueren 135,000 niños anualmente debido a prematuridad. En México es la principal causa de mortalidad neonatal con un 28.8%.<sup>(1)</sup>

A nivel mundial el parto pretérmino es un problema de salud pública, ya que conlleva complicaciones neonatales a corto plazo como, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, trastornos metabólicos, enterocolitis necrotizante, ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar o apneas y a largo plazo parálisis cerebral, compromiso de visión y pérdida de audición.<sup>(2)</sup>

Se define parto pretérmino a los nacimientos que suceden antes de la semana 37 de gestación, sin embargo, en los nacimientos que suceden antes de la semana 34 de gestación son los que poseen mayores índices de mortalidad y morbilidad.<sup>(3)</sup>

El parto pretérmino es un síndrome atribuible a múltiples procesos patológicos como infección, trastornos vasculares, senescencia decidual, sobredistención uterina, disminución de la acción de progesterona y enfermedad cervical.<sup>(4)</sup>

El gen de la AFP (Alfafetoproteína) 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 fue descubierta por Abelev en 1963. Esta glicoproteína se produce en el humano durante el desarrollo fetal en el hígado fetal y el saco vitelino. El hígado se convierte en la principal fuente de AFP, 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.<sup>(5)</sup>

La ventana óptima para el muestreo de alfafetoproteína en suero materno se encuentra entre las 15 y 20 semanas de gestación, durante ese tiempo las concentraciones de alfafetoproteína en suero materno se incrementan en aproximadamente 12 a 15% por semana, habitualmente las concentraciones se encuentran entre 15 y 120 ng/ml. El punto de corte de 1.5MoM (múltiplos de mediana) incrementa el riesgo de parto pretérmino (RR: 1.77, IC 95%: 1.04-3.03).<sup>(6)</sup>

Se consideran concentraciones normales de alfafetoproteína en suero materno de 0.5 a 1.5 múltiplo de mediana, tomando en cuenta que los múltiplos de mediana se obtienen dividiendo el valor de la concentración de alfafetoproteína de la paciente por la mediana de alfafetoproteína para un embarazo normal de la misma edad gestacional. <sup>(7)</sup>

Semanas de gestación	Mediana (ng/ml)
18	47.3
19	55.1
20	64.3
21	74.9
22	86.1
23	99.3

Los valores elevados de alfafetoproteína no solo han mostrado utilidad en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural y alteraciones cromosómicas, sino también como predictor de resultados perinatales adversos, siendo útil para predecir el parto pretérmino puesto que ha demostrado tener alta sensibilidad, alta especificidad, con un riesgo significativo 10 veces mayor con niveles elevados como único marcador, en mujeres sin factores de riesgo para parto pretérmino tiene alto valor predictivo negativo, lo que permite excluir el riesgo de parto pretérmino en pacientes con niveles normales. <sup>(8)</sup>

El cuello uterino es la porción fibromuscular del útero, constituye una estructura biomecánica importante para mantener el equilibrio con el cuerpo uterino y dar término cronológico a la gestación. La medida normal promedio del cérvix es de 3 a 4cm de longitud. Tiene la tarea de retener el embarazo hasta que se activa el trabajo de parto, dilatarse para el momento del parto y luego volver a su estado original para realizar su papel en embarazos posteriores. El cuello está compuesto de una matriz, conformada predominantemente por colágeno, elastina, proteoglicano, así como de una porción de epitelio celular y músculo liso, acompañados de células estromales y vasos sanguíneos. El colágeno es el elemento que le proporciona la fuerza tensil, está dispuesto en capas entrelazadas que se remodelan de forma progresiva durante todo el embarazo. El momento indicado para evaluar a las pacientes con este método y estimar el riesgo de parto pretérmino es entre las 18 y 24 semanas de gestación. Se define de manera general: Pacientes del alto riesgo con cérvix menor de 15mm, riesgo intermedio con cuello entre 15 y 25mm, riesgo bajo con cérvix mayor de 25mm. <sup>(9,10)</sup>

La medición de la longitud cervical mediante ultrasonido endovaginal se ha convertido en una parte esencial para la evaluación de riesgo de parto pretérmino. En el segundo trimestre, proporciona un método útil para predecir la probabilidad de un parto pretérmino en mujeres asintomáticas, ayudando a establecer el mayor riesgo. <sup>(11,12,13)</sup>

Para que la medición de la longitud cervical sea precisa y reproducible se deben tener en cuenta los siguientes factores: la vejiga materna debe estar vacía, <sup>(14)</sup> se debe obtener un

corte longitudinal de cuello uterino, la presión de la sonda de ultrasonido en el cérvix debe ser lo menos posible debido a que al aplicar una presión excesiva el cérvix parece artificialmente más largo,<sup>(15)</sup> se debe identificar el canal cervical, delimitando el orificio cervical interno y el orificio cervical externo,<sup>(16)</sup> la ampliación de la imagen de ultrasonido debe ser con el cuello uterino ocupando entre el 50 y el 75% de la pantalla.<sup>(17)</sup>

Los resultados demuestran que la medición de la longitud del cuello uterino es un instrumento eficaz para detectar riesgo significativo de parto prematuro con edad gestacional  $\leq 35$  semanas. Un canal cervical menor de 25 mm, menor de 20 mm y menor de 15 mm, se asoció significativamente con riesgo de parto prematuro: a mayor acortamiento del canal cervical, mayor incidencia de parto prematuro. Un canal cervical menor o igual a 15 mm se asocia con un 44,7% de parto prematuro antes de las 35 semanas, un canal cervical  $\leq$  a 15 mm se asociaba con un 63,3% de parto prematuro antes de las 35 semanas.<sup>(18)</sup>

La prevención de parto pretérmino es de suma importancia debido a la morbilidad y mortalidad significativa asociada a esta condición. Los neonatos extremadamente prematuros tienen una tasa de sobrevivencia que aumenta del 0% a las 21 semanas de gestación, al 75% a las 25 semanas de gestación; y del 11% de los 401 a 500 gramos de peso al nacer, al 75% de los 701 a 800 gramos. Los neonatos que nacen antes de las 24 semanas de gestación tienen menos posibilidades de sobrevivir que aquellos que nacen posterior a las 37 semanas de gestación. La incapacidad en el desarrollo mental, psicomotor y en la función neuromotora, sensorial, así como en las funciones de comunicación, está presente en aproximadamente la mitad de los neonatos extremadamente prematuros. Con bases poblacionales, el nacimiento pretérmino es la complicación más poderosa que limita el potencial de los niños y de los adultos. Del 10 al 30% de estos infantes vulnerables tienen severas complicaciones a distintos niveles: pulmonares (displasia broncopulmonar), resecciones intestinales (enterocolitis necrotizante) o severas complicaciones neurológicas (parálisis cerebral infantil), retraso mental (coeficiente intelectual bajo).<sup>(19)</sup>

El manejo médico debe incluir: uso antenatal de un ciclo de esteroides en todas las mujeres con riesgo de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación. De la misma manera, el traslado materno a centros hospitalarios de tercer nivel de atención médica, con unidad de cuidados intensivos neonatales, antes del nacimiento.

El 50% de los nacimientos pretérmino son potencialmente previsibles. Entre las medidas de prevención efectivas se encuentra un mayor número de consultas en el control prenatal, la suplementación con progesterona en pacientes con longitud cervical muy corta antes de la semana 24 de gestación, el cerclaje en mujeres con longitud cervical menor a 25 mm antes de las 24 semanas de gestación, el uso de pesario en pacientes asintomáticas con cérvix corto menor o igual a 25 mm a las 18-22 semanas. La medición del cérvix por ultrasonido transvaginal tiene un alto Valor Predictivo Negativo si la longitud es  $>3$  cm después de las 24 semanas de gestación. Debido a ello, es de suma importancia detectar a las madres en riesgo y consecuentemente, evitar este desenlace perinatal.<sup>(20)</sup>

No se conoce la causa del fenómeno desencadenante del parto pretérmino (PP) espontáneo, por consiguiente, las medidas terapéuticas no han dado los resultados esperados, por lo que su frecuencia no ha disminuido. Parece ser que solamente las medidas preventivas, la identificación de algunos factores de riesgo, y algunas mediciones de laboratorio y gabinete (predictores) permitirán iniciar tratamientos o tomar medidas en edades tempranas del embarazo y, probablemente, disminuir las complicaciones, las secuelas y la mortalidad,<sup>(18)</sup> por lo que combinando la historia materna, la longitud del canal cervical y los niveles séricos maternos de AFP en semana 18-23.6 de gestación podemos predecir, en forma temprana, aquellos embarazos que serán susceptibles de sufrir esta condición.

### ***Justificación***

El parto pretérmino es causa importante de muerte perinatal y de deficiencias en el desarrollo neurológico infantil. A nivel mundial cada año nacen 15 millones de prematuros, en México nacen 120,000 prematuros al año,<sup>(1-2)</sup> en el Hospital General de México en el año 2018 hubo un total de 3009 nacimientos, de los cuales: 558 casos fueron prematuros (18.5%) y el 10.5% fallecieron (59 pacientes).

Por lo cual una detección temprana de pacientes con riesgo de parto pretérmino permitirá implementar medidas preventivas que retrasen o disminuyan la severidad del cuadro clínico, llevar a cabo un control prenatal enfocado en las necesidades de la gestación, con el objetivo de prevenir complicaciones y evitar riesgos perinatales.

### ***Objetivos***

#### **Objetivo General**

Identificar la asociación entre parto pretérmino con la concentración de alfafetoproteína y longitud cervical en segundo trimestre de gestación.

#### **Objetivos Específicos**

1. Determinar la asociación de parto pretérmino con la concentración de alfafetoproteína mayor de 120mcg/L en suero materno entre la semana 18 a 23.6 de gestación.
2. Determinar la asociación de parto pretérmino con la medida de longitud cervical menor a 15mm entre la semana 18 a 23.6 de gestación.

### ***Hipótesis***

Un valor de alfafetoproteína mayor a 120mcg/L y una longitud cervical menor a 20mm en el segundo trimestre predicen el 80% de los partos pretérmino.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Tipo de estudio*

Investigación Clínica, prospectiva, observacional y descriptiva.

### *Población en estudio y tamaño de la muestra*

El grupo de estudio lo constituirán pacientes que acudan a consulta de primera vez entre las semanas 18 y 23.6 de gestación al servicio de Medicina Materno Fetal de la unidad de Ginecología y Obstetrica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México, de marzo 2019 a junio 2019.

La muestra se cálculo en relación a los nacidos vivos durante un año, los cuales fueron 3009 en 2018, por lo que la muestra de población se cálculo utiliando un índice de confianza de 95%, con un margen de error de 5% y una probabilidad de ocurrencia de 18.5% (incidencia de parto pretérmino en el Hospital General de México en el 2018), para un período de 3 meses.

$$n = \frac{(Z^2)(p)(q)N}{(N)(E^2) + (Z^2)(p)(q)} \quad \begin{array}{l} Z= 1.96 \\ p= 0.185 \end{array} \quad \begin{array}{l} q= 0.815 \\ N= 3009 \end{array} \quad E= 0.05$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.185) (0.815) 3009}{(3009) (0.05)^2 + (1.96)^2 (0.185)(0.815)} = \frac{1742.86}{8.1017} = 215$$

n= 215 pacientes

n (3 meses)= 54 pacientes

### *Criterios de inclusión, exclusión y eliminación*

Inclusión.

- Pacientes con embarazo de 18 a 23. 6 semanas de gestación que acudan al servicio de Medicina Materno Fetal en el Hospital General de México” Dr. Eduardo Liceaga.”
- Paciente con feto único.
- Consentimiento de la madre para participar en el estudio.

Exclusión.

- Embarazos con más de 24 semanas de gestación en su primer consulta.
- Embarazo múltiple.
- Paciente con defectos del tubo neural.
- Pacientes con defectos de pared abdominal.

Eliminación.

- Pacientes que desarrollen algún padecimiento durante el embarazo.
- Pacientes que decidan por modo propio abandonar el estudio.
- Pacientes que no acudan a sus citas de manera regular.
- Pacientes con datos incompletos.
- Pacientes que revoquen su consentimiento para participar en el estudio.
- Pacientes que no acudan a atención de parto en el Hospital General de México.

***Variables y escalas de medición***

VARIABLES INDEPENDIENTES	VARIABLE DEPENDIENTE
LONGITUD CERVICAL (Ultrasonido endovaginal)	RIESGO PARA PARTO PRETÉRMINO.
MARCADOR BIOQUÍMICO (AlfaFetoProteína)	

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
		Cualitativa o cuantitativa	Ordinal / Continua / Nominal / Dicotómica	
LONGITUD CERVICAL	Medida entre la distancia lineal de la zona triangular ecodensa del orificio cervical externo y la zona en forma de V del orificio cervical interno, mediante ecografía endovaginal.	Cuantitativa	Continua	milímetros
ALFA FETOPROTEINA	Es una glucoproteína sintetizada	Cuantitativa	Continua	ng/ml

	<p>principalmente en el hígado fetal, la cual se encuentra en altas concentraciones en el suero fetal y bajo circunstancias normales cantidades muy pequeñas pero medibles pasan a la circulación materna. Su producción se inicia en la cuarta semana de gestación y alcanza concentraciones máximas en la semana 12. Es un importante marcador bioquímico en el seguimiento y evaluación de los embarazos, relacionando las concentraciones de AFP sérica materna con la ocurrencia de parto pretérmino. Se consideran concentraciones normales de alfafetoproteína en suero materno de 0.5 a 1.5 múltiplo de mediana, tomando en cuenta que los múltiplos de mediana se</p>			
--	--	--	--	--

	obtienen dividiendo el valor de la concentración de alfafetoproteína de la paciente por la mediana de alfafetoproteína para un embarazo normal de la misma edad gestacional.			
PARTO PRETERMINO	Aquel que tiene lugar a partir de la semana 20.1 y la 36.6 semanas de gestación o con un peso igual o mayor de 500gr y que respira o manifiesta signos de vida.	Cualitativa	Dicotómica	Si o no

### ***Recolección de datos y análisis de los resultados***

#### Material:

1. Publicaciones y libros de obstetricia relacionados con el tema.
2. Instalaciones del servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
3. Pacientes del servicio de Medicina Materno Fetal de la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
4. Equipo de ultrasonido de alta definición GE Voluson E10, del área de Medicina Materno Fetal del servicio de Ginecología y Obstetrica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
5. Reactivos para marcadores bioquímicos Delfia de PerkinElmer (Alfafetoproteína).
6. Delfia ®AFP kit. Este kit sirve para la determinación cuantitativa de alfafetoproteína (AFP).
7. Hoja de recolección de datos.
8. Historia clínica de cada una de las pacientes en estudio.
9. Equipo de oficina
10. Manejo del desecho de residuos de las pruebas de laboratorio

Los desechos debidamente clasificados se colocan en recipientes específicos para cada tipo, de color y rotulación adecuada, los cuales están localizados en el área de consulta externa de Medicina Materno Fetal del Hospital General de México “Dr. Eduardo

Liceaga”, identificados para desechos generales, infecciosos y punzocortantes, realizando de esta manera almacenamiento primario.

Plan de recolección de datos:

1. Solicitud al jefe de servicio de Ginecología y Obstetricia para iniciar el protocolo
2. Realizar por parte del investigador ultrasonido entre las semanas 18-23.6 con medida de longitud cervical, así como historia clínica, peso y talla a las pacientes que acudan a consulta al servicio de medicina materno fetal.
3. Llenar la hoja de recolección de datos
4. Transcribir la información en un ordenar con hojas de cálculo compatible con el
5. Sistema estadístico a utilizar.

Análisis Estadístico

Análisis descriptivo o analítico de las variables de estudio. Los datos generados se procesaran mediante el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), mediante medidas de tendencia central, frecuencias absolutas y relativas, medias y desviación estándar. Para comparar la relación de parto pretérmino con las concentraciones de alfafetoproteína y longitud cervical en segundo trimestre se utilizará el coeficiente de correlación de pearson, para medir el grado de relación de las dos variables.

Según su relevancia los resultados obtenidos se presentaran en foros propios de la especialidad para su discusión y serán publicados para su difusión nacional e internacional.

ACTIVIDADES EL DÍA DE LA CITA DE PACIENTE A ULTRASONIDO
---

- |   |
|---|
| 1. Recibe a paciente.   |
| 2. Toma de signos vitales.  |
| 3. Ultrasonido 18-23.6<br>a. Fetometría mediante ultrasonido abdominal, longitud cervical mediante ultrasonido endovaginal.   |
| 4. Cuestionario de estudio.   |
| 5. Toma de muestra de sangre materna (5ml) para marcador bioquímico (Alfa fetoproteína).  |
| 6. Centrifugar muestra para separar suero y cuantificar la concentración de alfafetoproteína mediante reactivo PerkinElmer y con el equipo Delfia Xpress en el servicio de farmacología clínica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. |

### ***Implicaciones Éticas del Estudio***

Según la ley general de salud en materia de investigación, el artículo 17-II menciona que se trata de una Investigación con riesgo mínimo.

Los riesgos asociados con la extracción de sangre son leves, pero se deben considerar:

- Sangrado excesivo
- Lipotimia, vértigo o mareo
- Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)
- Infección (un riesgo leve)

Precauciones para el manejo y transporte y desecho de componente sanguíneo

- Las muestras estarán etiquetadas de manera correcta, con número de expediente y nombre completo de la paciente, así como la fecha de toma de muestra sanguínea
- El transporte de las muestras se realizará de manera interna, del consultorio de Medicina Materno Fetal al laboratorio de Farmacovigilancia dentro del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en recipiente hermético y a prueba de fuga de líquidos, los cuales se colocarán en gradillas en posición vertical.
- El transporte eficiente de las muestras de diagnóstico estará coordinado de manera eficiente entre el servicio de Medicina Materno Fetal y la unidad de Farmacovigilancia.

## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 41 pacientes, con un promedio de edad de 26.40 años ( $\pm 6.93$ ) la edad mínima de 16 años y máxima de 40 años, media de 25 años (Tabla 1, Grafico 1). Con un rango de edad gestacional de 19.2-23.5 semanas de gestación, al momento del estudio.

Tabla 1. Edad Materna.

Semanas	N	Mediana	SD	Min	Max
18-19	7	23.0	7.72	16.0	35.0
20-21	26	25.0	7.47	16.0	40.0
22-23	8	26.0	4.32	22.0	33.0
Total	41	25.0	6.93	16.0	40.0

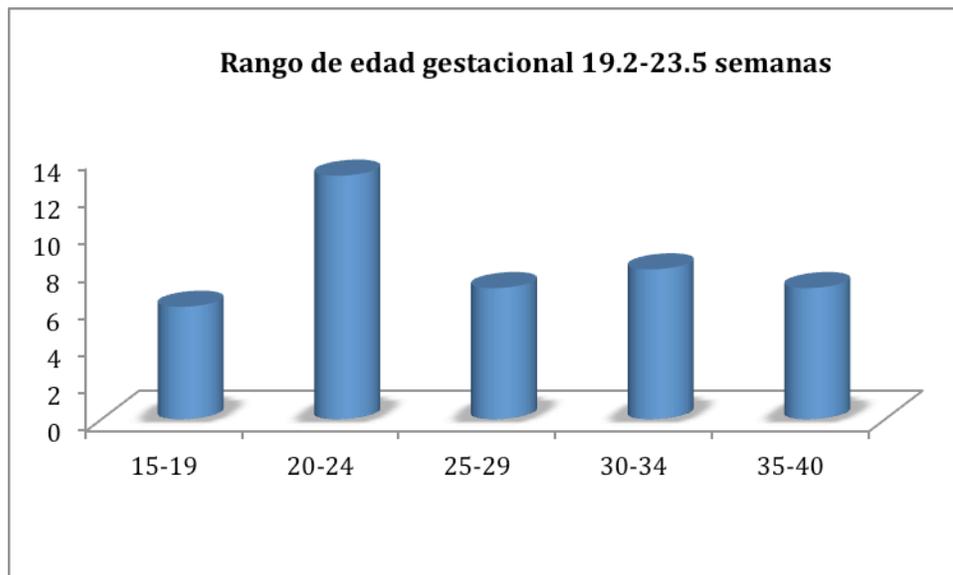


Grafico 1. Edades de pacientes al momento del estudio.

En relación al índice de masa corporal (IMC) se encontró un mínimo de 18.5 y un máximo de 37.2 con una media de 26.9 (Tabla 2).

Tabla 2. Índice de Masa Corporal.

Semanas	N	Mediana	SD	Min	Max
18-19	7	25.4	5.21	18.5	34.7
20-21	26	27.8	4.65	18.6	37.2
22-23	8	26.05	5.75	20.0	35.0
Total	41	26.9	4.86	18.5	37.2

Se les realizó a cada paciente, previo consentimiento informado, longitud cervical mediante ultrasonido endovaginal con equipo Voluson Expert 10 (GE) y se obtuvo la distribución de la longitud cervical, así como su relación con la edad gestacional al momento del estudio (Grafico 2 y 3).

La longitud cervical mínima de 4.5 mm y máxima de 40 mm con una media de 30 mm, (Tabla 3). Se aplicó una prueba T de Student para muestras relacionadas sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.997$ ) entre longitud cervical y edad gestacional.

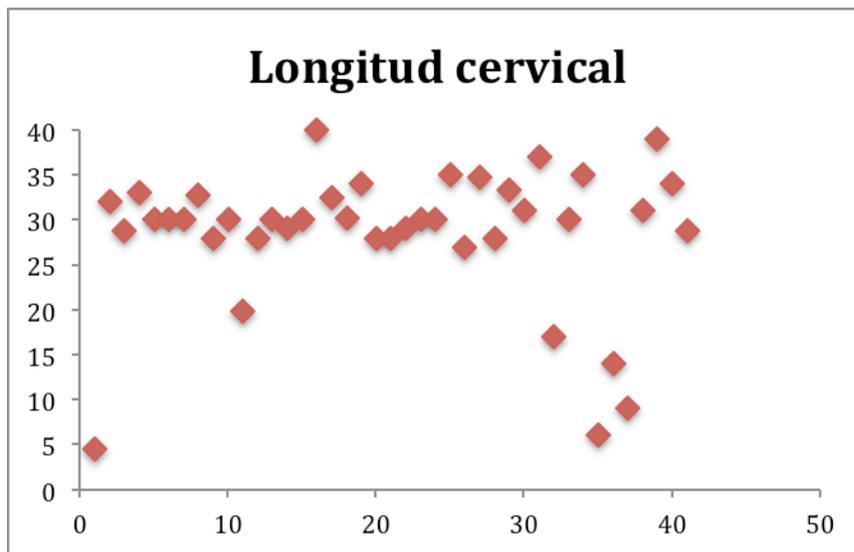


Grafico 2. Distribución de longitud cervical.

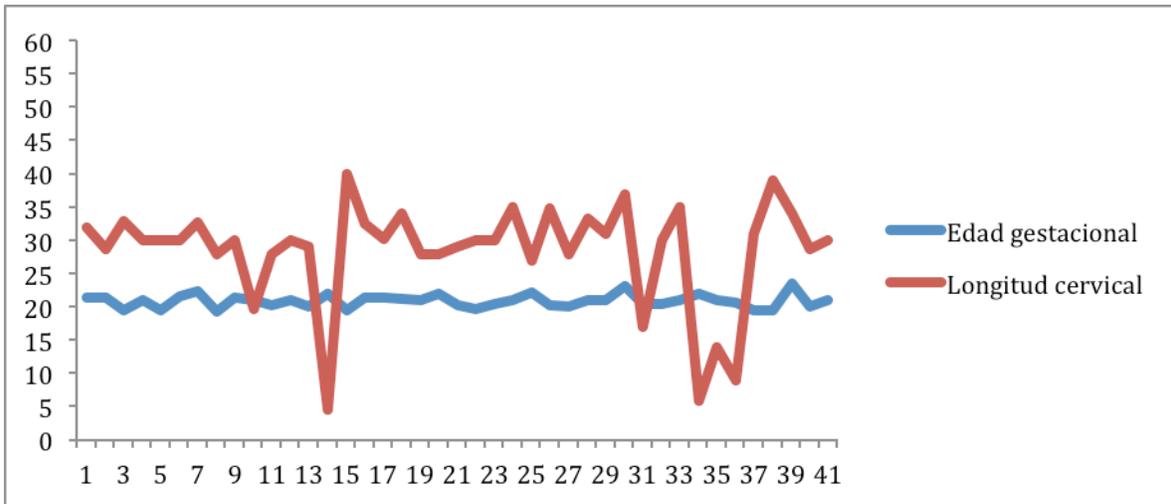


Grafico 3. Relación longitud cervical-edad gestacional.

Tabla 3. Longitud Cervical.

Semanas	N	Mediana	SD	Min	Max
18-19	7	31	4.69	28	40
20-21	26	30	6.29	9	35
22-23	8	29	12.5	4.5	37
Total	41	30	7.82	4.5	40

A cada paciente (n=41) se le dio seguimiento hasta la resolución obstétrica. De acuerdo a la evaluación de longitud cervical en las semanas 18-23.6 semanas, las pacientes se clasificaron en alto y bajo riesgo para desarrollar parto antes de las 37 semanas, tomando en cuenta como punto de cohorte para longitud cervical de 20mm, del total de pacientes 5 (12.19%) se clasificaron de alto riesgo; y solo 3 pacientes del total (7.31%) presentaron parto antes de la semana 37, dos de estas últimas se encontraban en el grupo de alto riesgo y desencadenaron parto antes de la semana 30, y una en el grupo de bajo riesgo con parto en la semana 32 (Tabla 4). De los tres nacimientos pretérmino, un recién nacido falleció en las primeras horas posparto (26 semanas de edad gestacional al momento del nacimiento).

Tabla 4. Desarrollo de Parto pretérmino

Parto pretérmino	Alto riesgo	Bajo riesgo
3	2 (66.7%) 26, 29 SDG	1 (33.3%) 32 SDG

Se determino la capacidad de la prueba (longitud cervical) para predecir parto pretérmino buscando las tasas de detección y falsos positivos con las respectivas proporciones de casos de mujeres que desarrollaron parto antes de la semana 37 y los embarazos con evolución normal, dando como resultado una sensibilidad de la prueba de 66.7%, especificidad de 92.1%, valor predictivo positivo (VPP) de 40% y valor predictivo negativo (VPN) de 97.2%, razón de verosimilitud (likelihood ratio) con LR positivo de 8.44 y LR negativo de 0.36, odds ratio pretest del 8%; odds ratio postest positivo de 68% y odds ratio postest negativo de 3%, razón de falsos positivos postest de 7.89% lo cual muestra una probabilidad postest positiva del de 40.48% y una probabilidad postest negativa del 2.91%, (Grafico 4) lo que indica que el modelo de predicción para parto pretérmino con longitud cervical no es tan buena y hace necesario la búsqueda de un biomarcador que permita identificar a mujeres con mayor riesgo de desarrollar parto antes de la semana 37, con la finalidad de modificar el control prenatal en función al riesgo y disminuir la morbi mortalidad perinatal. En el estudio queda pendiente el análisis del marcador bioquímico alfafetoproteína, el cual se requiere de 54 muestras para optimizar los reactivos, por lo que el valor predictivo post test se tomara en cuenta basándose en el resultado preliminar de esta tesis.

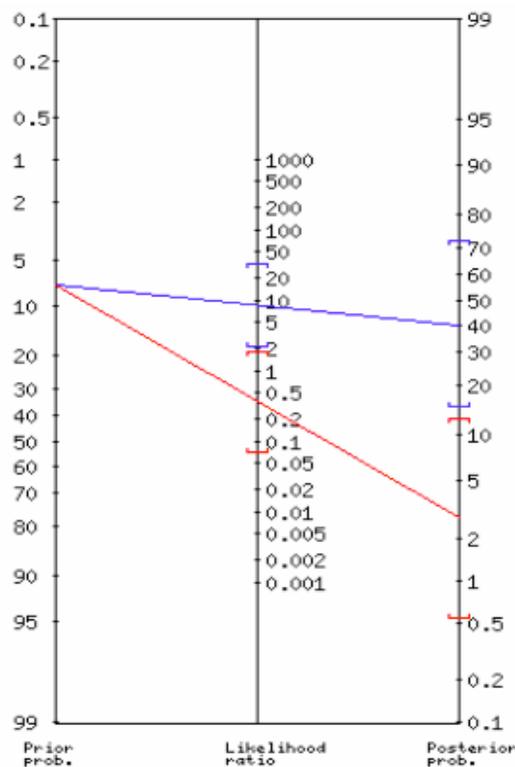


Grafico 4. Normograma de Fagan

Muestra el valor diagnóstico del modelo para predecir la cual no es buena y hace necesaria la búsqueda de un biomarcador que permita tener una mayor tasa de detección en aquellas mujeres con mayor riesgo de presentar un parto antes de la semana 37.

## DISCUSIÓN

La correlación del tamizaje realizado para la detección oportuna de parto pretérmino en el presente estudio incluyó factores de riesgo maternos y longitud cervical con la metodología propuesta por K. Nicolaides<sup>11</sup>, cada una de las pacientes fue evaluada en el rango de 18-24 semanas, obteniendo longitud cervical mediante ecografía endovaginal y teniendo como primer diferencia que se realizó un punto de cohorte de 20 mm para longitud cervical en población mexicana no seleccionada para conciderar alto riesgo para parto antes de la semana 37 versus los 15 mm<sup>10</sup> que proponen estudios previos.

Como segunda diferencia en los resultados obtenidos en relación a longitud cervical se clasificó unicamente a las pacientes en mayor o menor riesgo de parto pretérmino, lo que difiere de otros trabajos que clasifican a las pacientes en riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto<sup>18</sup>.

Con este punto de cohorte en la longitud cervical se puede identificar al 40% de las pacientes con mayor riesgo de parto antes de la semana 37, confirmando lo descrito por K. Nicolaides y colaboradores que a menor longitud cervical (<15mm 44.7% de detección) mayor riesgo de parto pretermino.

A cada una de las 5 pacientes identificadas en zona de alto riesgo se les inició medidas preventivas con progesterona (200mg al día), reposo en domicilio y uso de esteroides entre las semanas 24-34, con la finalidad de disminuir la morbimortalidad neonatal al prolongar la gestación, en el presente estudio se presentó una mortalidad neonatal del 33% dentro del grupo de pacientes que desarrollo parto pretérmino, con una mortalidad neonatal del 20% en relación al grupo identificado como alto riesgo de parto antes de la semana 37, lo que corrobora que la prevención es de suma importancia en mujeres identificadas con alto riesgo de parto pretérmino con la finalidad de evitar este desenlace perinatal<sup>19</sup>.

Si bien los resultados corroboran que más del 50% de los parto pretermino son potencialmente previsibles<sup>20</sup>, y que el grupo de mujeres con una longitud cervical mayor a 20mm arroja un valor predictivo negativo del 97.2% el cual es alto y coincide con estudios previos, queda pendiente el analisis del marcador bioquímico (alfafetoproteina) utilizado en cada paciente, con lo cual se espera mejorar el valor diagnóstico del modelo para predecir parto pretérmino, relacionando el valor del biomarcador al evaluar la tasa de detección de mujeres con mayor riesgo de parto antes de la semana 37; con este modelo combinando, el cual permitira implementar el cuidado prenatal con medidas preventivas que logren reducción importante de parto pretérmino y con ello la disminución en la tasa de morbi-mortalidad neonatal de manera significativa.

## CONCLUSIONES

Los resultados del estudio corroboran que en pacientes que desarrollan parto pretérmino antes de la semana 37, y sobre todo en aquellas que lo desencadenan antes de la semana 30 tienen una longitud cervical por debajo de 20mm, aún así con una tasa de detección baja, de esto deriva la necesidad de realizar un tamizaje temprano de parto pretérmino que tenga un mejor rendimiento en relación al valor predictivo positivo, ya que por si sola la longitud cervical no permite identificar correctamente a mujeres que desencadenaran parto antes de la semana 37; por lo que es importante desarrollar un modelo de predicción, con biomarcadores, que permita un algoritmo en población mexicana para una detección oportuna de parto pretérmino con la finalidad de iniciar medidas profilácticas y disminuir de manera significativa la morbi-mortalidad neonatal.

## Referencias

1. Villanueva LA, Contreras AK, Pichardo M, Rosales J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Méx* 2008;76:542-8.
2. Luis Mendoza Tel y cols. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2016;81(4):330-342.
3. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. World Health Organization. Geneva, 2012.
4. KATHERINE L. GRANTZ, Differences in Risk Factors for Recurrent Versus Incident Preterm Delivery, *American Journal of Epidemiology* , 2015.
5. MALDONADO Mercado María Guadalupe, Estructura y Función del alfafetoproteína, *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Vol. 58, N.o 4. Julio-Agosto 2015, Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2015/un154b.pdf>.
6. Ricardo García Cavazos. Alfafetoproteína como predictor temprano de desenlace perinatal adverso. *Ginecol Obstet Mex Volumen 78*, núm. 5, mayo 2010.
7. Tietz N. W. *Clinical Guide to Laboratory test*, edited by W.B. Saunders Company, third edition, United States of America. 2012.
8. JOSÉ URDANETA MACHADO, Alfa-fetoproteína sérica en la predicción de parto pretérmino, *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2013.
9. Parodi Karla, Acortamiento Cervical y su Relación Con Parto Pretérmino, *Rev. Fac. Cienc. Méd. Enero - Junio 2018*, Disponible: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2018/pdf/RFCMVol15-1-2018-5.pdf>.
10. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length < or = 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1458 – 1467.
11. Kagan KO, To M, Tsoi E, Nicolaides KH. Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG* 2006; 113 (suppl): 52-56.
12. Sonek J, Shellhaas C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 71-78.
13. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859 – 867.
14. To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 292–296.
15. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet*

*Gynecol* 2001; 17: 217–219.

16. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1060–1066.
17. Retzke JD, Sonek JD, Lehmann J, Yazdi B, Kagan KO. Comparison of three methods of cervical measurement in the first trimester: single-line, two-line, and tracing. *Prenat Diagn* 2013.
18. Torres Ch. Pablo, Longitud del Canal Cervical Uterino Como Factor de Riesgo de Parto Prematuro en pacientes sintomáticas, *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2008.
19. Dr. García Alonso López Ángel, Diagnóstico y Manejo del Parto Pretérmino, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C. 2010
20. Kelly Ramírez Murillo MD, Prevención de Parto Pretérmino, *Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual*, Vol. 35 Marzo 2018 ISSN 1409-0015

## **Anexos**

### ***I. Consentimiento informado***

#### **Alfafetoproteína y longitud cervical como marcadores del segundo trimestre del embarazo para predicción de parto pretérmino.**

Investigador principal: Dr. Johnatan Torres Torres

Investigadores participantes: Dr. Fausto Moisés Coronel Cruz, Dra. Lourdes Rojas Zepeda

Dirección y teléfonos de contacto del investigador principal:

Dr. Balmis No. 148 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México. CP 06720. Teléfono 2789 2000, ext.1080, 1635.

Patrocinador del estudio: no requiere.

Versión de consentimiento informado y fecha de su preparación: versión 1, 14 de febrero de 2019.

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

**El proyecto de investigación corresponde a:** un riesgo mínimo.

#### **Información General de la Investigación e invitación**

Usted sabe que el parto pretérmino es causa importante de muerte perinatal y de deficiencias en el desarrollo neurológico de los niños, por lo que la predicción y prevención de esta complicación es uno de los mayores desafíos en el cuidado materno-fetal. **Por tal motivo se le invita a participar en este estudio que tiene por objetivo evaluar alfafetoproteína y longitud cervical entre la semanas 18 a 23.6 de gestación ya que al utilizar los dos marcadores y asociarlos nos ayuda para saber cuáles de todos los embarazos que se evalúan tienen mayor riesgo de tener parto pretérmino.**

#### **Procedimientos a Utilizarse**

**La cuantificación de alfafetoproteína en suero materno y la medición de la longitud cervical en el ultrasonido estructural, mediante sonda endovaginal,** de fetos a la edad gestacional en la que se encuentra usted, no ha mostrado efectos adversos ni tampoco se encuentra contraindicado. Al contrario, es una herramienta útil que nos ayudara a predecir parto pretérmino.

### **Posibles Riesgos y Molestias**

La evaluación de la longitud cervical no requiere mayor tiempo, ya que es una medición que se realiza como parte de las imágenes que se obtienen en el ultrasonido estructural por lo que no conlleva ninguna molestia adicional a la esperada. Los riesgos asociados con la extracción de sangre son leves (sangrado, lipotimia, vértigo o mareo, hematoma e infección).

### **Beneficios que podrían obtenerse de esta Investigación**

**Esta valoración ayudará a identificar si su bebé está en riesgo de parto pretérmino, si es así se iniciarán medidas preventivas como el uso de medicamentos, con la finalidad de disminuir los riesgos para usted y su bebé. Además, ayudará a la generación de conocimiento para diseñar estrategias de detección que eventualmente ayuden a otros bebés en el futuro.**

### **Abandono de la Investigación**

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede retirar su consentimiento de participar en cualquier momento, sin que esto afecte su atención médica presente o futura o la de su bebé. Además, Usted no tiene que dar explicaciones de su decisión de abandonar el estudio si así lo desea.

### **Confidencialidad y Manejo de su Información**

Toda la información obtenida en este estudio se mantendrá de manera estrictamente confidencial. Su nombre no será mencionado en ninguna de las publicaciones derivadas de este trabajo. Después de acabar los objetivos de este estudio, la información será resguardada sin que mencione su nombre.

### **Proporción de Información obtenida durante el Estudio**

Si durante el estudio usted tiene alguna duda con respecto al estudio y/o la evaluación de su bebé, está en su derecho de preguntar y cualquier duda será contestada.

### **Compensación (consideraciones económicas)**

No existirá ningún tipo de compensación o incentivo por su participación en este estudio. De igual forma, si existieran gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

## **ACUERDO DE LA VOLUNTARIA**

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo \_\_\_\_\_, con número de expediente \_\_\_\_\_ acepto participar en el estudio titulado:

" Alfafetoproteína y longitud cervical como marcadores del segundo trimestre del embarazo para predicción de parto pretérmino"

**En caso de que necesite contactarnos**

Si usted tuviera alguna duda o pregunta sobre sus derechos en este estudio, puede llamar a la Dra. María del Carmen Dubón Peniche, Presidente del Comité de Ética en Investigación, al teléfono: 27 89 2000 extensión 1062 o presentara algún problema médico relacionado con este estudio durante su participación, usted puede llamar al Dr. Johnatan Torres Torres al tel. 2789 2000 extensión 1080, 1635 o a la Dra. Lourdes Rojas Zepeda al celular 7226-16-59-72; o bien, puede acudir al servicio de Urgencias de Ginecología y Obstetricia.

Usted puede solicitarnos los resultados o las conclusiones del estudio, así como la publicación final del mismo. Sin embargo, es necesario saber que la investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses, contemplándose aproximadamente 6 meses.

Autorizo que los resultados correspondientes a las mediciones realizadas se usen para publicaciones científicas relacionadas con este estudio, a condición de que toda la información relacionada con mi identidad sea confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Nombre y firma del paciente o responsable legal (la firma puede ser sustituida por huella digital): \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 1: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación que guarda con la paciente: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 2: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación que guarda con la paciente: \_\_\_\_\_

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal, otro en poder del investigador y el tercero se integrará al expediente clínico. Queda entendido que la Dirección de Investigación, o los Comités podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario. Este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años.

Esta carta se estructuró considerando las disposiciones contenidas en la Ley General de Salud, Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, artículo 100, fracción IV; el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” Capítulo I, Disposiciones Comunes, artículo 13, que señala que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, artículos 14 fracción V, 20, 21 y 22 de dicho Reglamento; y de conformidad con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

(El presente documento es original y consta de 4 páginas)

## II. Hoja de recolección de datos

NUMERO DE EXPEDIENTE _____	NUMERO DE PACIENTE _____
	FECHA DE NACIMIENTO _____
	EDAD _____
MEDICIÓN DE LONGITUD CERVICAL ALFAFETOPROTEINA _____	_____
<b>SEMANAS DE GESTACIÓN AL MOMENTO DE LAS MEDICIONES</b> _____	
<b>SEMANAS DE GESTACIÓN AL FINALIZAR EL EMBARAZO</b> _____	
IMC _____	
ANTECEDENTE DE PARTO PRETERMINO	<input type="radio"/> SI
	<input type="radio"/> NO
ENFERMEDAD CRONICO-DEGENERATIVA	<input type="radio"/> SI
	<input type="radio"/> NO
ANTECEDENTE DE ESQUEMA DE MADUREZ PULMONAR	<input type="radio"/> SI
	<input type="radio"/> NO
	FECHA: SEMANAS DE GESTACION:
REQUIRIO SULFATO DE MAGNESIO PREVIO AL NACIMIENTO	<input type="radio"/> SI
	<input type="radio"/> NO
FECHA DE NACIMIENTO DEL RECIEN NACIDO	_____
COMPLICACIONES AL NACIMIENTO	<input type="radio"/> HEMORRAGIA VENTRICULAR
	<input type="radio"/> DISTRESS RESPIRATORIO
	<input type="radio"/> ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE