

11217
78
2 ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

UTILIDAD DE LA MEDICION DE LA
ALFA -FETOPROTEINA EN SUERO MATERNO
COMO METODO DE TAMIZAJE EN LA
DETECCION DE EMBARAZOS DE ALTO RIESGO

[Handwritten signature]
DR. ALEJANDRO LOO LAM
PROFESOR TITULAR

[Handwritten signature in a circle]
DR. PATRICIA GREYER G.
PROFESOR TITULAR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. ALEJANDRO LOO LAM
TUTORA: DRA. PATRICIA GREYER G.



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



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 está 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.

I N D I C E

	PAG.
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	3
FUNCION BIOLOGICA DE LA AFP	5
INTERPRETACION CLINICA DE LA AFPSM	8
AFPSM PARA PRONOSTICO DE COMPLICACIONES OBSTETRICAS	11
AFPSM COMO DETECTOR DE ANORMALIDADES GENETICAS	19
OTRAS CAUSAS QUE ALTERAN LOS VALORES DE LA AFPSM	22
MATERIAL Y METODOS	25
RESULTADOS	29
DISCUSION	40
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUCCION

En las últimas décadas el diagnóstico prenatal ha sufrido grandes cambios, y los logros obtenidos han tenido gran trascendencia en algunas parejas que están expuestas a mayor riesgo de procrear hijos con trastornos genéticos o defectos congénitos.

El interés por el conocimiento del estado de salud fetal, ha impulsado al desarrollo de muy diversas alternativas de estudio. Una de ellas, de difusión creciente, es la determinación de alfa-fetoproteína en suero materno (AFPSM).

Su valor, no se limita solamente a la detección de defectos de cierre del tubo neural, sino que tiene gran importancia en la detección de muchas otras enfermedades fetales y problemas obstétricos.

La posibilidad de realizar esta prueba, prácticamente sin riesgo y a un bajo costo, hacen factible que se aplique a manera de tamiz en grandes poblaciones, con el objeto de detectar y estudiar adecuadamente a aquellas embarazadas con un riesgo elevado.

En México, hasta donde tenemos conocimiento, no se

ha realizado ningún estudio que permita valorar la utilidad de la determinación de la AFPSM en la detección de embarazos de alto riesgo, y es ésta el objetivo del presente trabajo.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1956, Bergstrand y Czar; y Halbrecht y Klimanski reconocieron a la alfa-fetoproteína (AFP) humana como una globulina específica fetal. Luego en 1970, se encontró en la circulación de la embarazada por Foy y Cols. (22)

Tatarinov en 1965, encontró la asociación entre niveles elevados de AFPSM y mortinato. Seppälä y Ruoslah--ti en 1972 demostraron su presencia en el suero normal y su elevación durante el embarazo normal, con valores significativamente más elevados que los normales en los casos de mortinato o en las amenazas de aborto, confirmando los hallazgos de Tatarinov, Hino y Cols. En ese mismo año hicieron observaciones similares en embarazos con productos anencefálicos. Un año más tarde en Inglaterra, Leek y Cols. confirmaron la asociación de niveles elevados de AFPSM en productos con defectos del tubo neural (DTN). (19,28)

También en 1972, Brock y Sutcliffe predijeron que la AFPSM podría ser un método de tamizaje para detectar productos con defectos del tubo neural. Entre 1972 a 1978, Milunsky revisó varios reportes referentes al valor de la AFPSM, que más tarde fueron también revisados por otros autores como Ferguson-Smith en 1983, Schnittger y Kjessler en 1984 y Fuhrmann y Weitzel en 1985. (5,22)

En 1973, Brock y Cols. determinaron la elevación de la AFPSM a las 16-21 semanas de gestación (SDG) en una mujer con una anencéfalo.

El estudio más amplio realizado fué el del Estudio Colaborativo de la Alfa-Fetoproteína del Reino Unido en 1977, donde se analizaron 18,684 embarazos. Ese mismo año, Wald y Brock, demostraron la asociación entre niveles altos de AFPSM en el segundo trimestre de la gestación y productos con bajo peso al nacer. Al mismo tiempo Kjessler y Cols. documentaron la asociación entre niveles bajos de AFPSM y abortos espontáneos, huevo muerto retenido y embarazos molares, que fueron más tarde confirmadas por Davenport y Macri en 1983, Ishigoro en 1975 y Seller en 1984. (22,35)

FUNCION BIOLOGICA DE LA AFP

La AFP es un glucoprotefna similar a la albúmina, con un peso molecular de aproximadamente 70,000 Daltons, normalmente producida por diversos organismos incluyendo el humano durante la etapa embrionaria y fetal. A diferencia de la albúmina, tiene una estructura primaria y antigénica diferente.

Su función es desconocida, pero se le asocia a fenómenos de regulación de la respuesta inmune en la madre gestante, así como al transporte de diversos compuestos hormonales.

Estudios de inmunofluorescencia han señalado la presencia de algunos linfocitos T en ratones. De ahí que se piensa que la AFP en humanos pudiera prevenir o estar implicado en la prevención de algún rechazo inmunológico del feto por la madre. (22)

En cuanto a su función en el feto, también es desconocido; se cree que juega un papel en la regulación osmótica manteniendo el volúmen intravascular de la circulación fetal. (16)

Es el principal componente protéico en el suero del feto en desarrollo, sintetizada por el saco vitelino,

el tracto gastrointestinal y el hígado fetal; y es detectable desde los 29 días post-concepción. Tanto los riñones como la placenta pueden también producir pequeñas cantidades, pero no es sino el hígado fetal el que domina su síntesis. (12)

Es excretado al líquido amniótico por la orina fetal después de las 14 SDG. Sin embargo, está presente en el líquido amniótico antes de iniciarse la función renal fetal y la excreción urinaria. Se desconoce si la difusión percutánea fetal o la difusión a través de la superficie fetal placentaria sea el mecanismo mediante el cual la AFP entre al líquido amniótico a tan temprana edad gestacional. (16)

Su concentración plasmática declina exponencialmente desde las 14 a las 32 SDG y de ahí hasta el término, teniendo un pico máximo de las 10 a las 13 SDG, de aproximadamente 3000ug/ml; siendo este incremento atribuido al incremento ponderal fetal. A las 32 SDG, la concentración plasmática es de aproximadamente 200ug/ml. Después de las 32 a 34 SDG, su síntesis disminuye marcadamente. A las 6 semanas postparto, los niveles de AFP materno y recién nacido caen rápidamente a menos de 10ug/ml. (13)

El gradiente de concentración de AFP entre el

plasma fetal y el líquido amniótico es de 150-200:1; y entre el suero fetal y el materno de 50,000:1. A las 7 SDG, las concentraciones de AFPSM y plasma durante el embarazo aumentan a niveles mayores que en la no embarazada. Siendo sus niveles en suero materno mucho menores que en el líquido amniótico. El incremento paradójico aparente de AFPSM cuando los niveles en suero fetal y líquido amniótico disminuyen es atribuible al incremento de la permeabilidad placentaria a las proteínas plasmáticas fetales al avanzar la gestación. (3,22)

Algunos autores sugieren que la AFP no pasa de un compartimiento biológico a otro por difusión simple, a pesar de los considerables gradientes de concentración entre el suero fetal, el líquido amniótico y el suero materno.

La AFP puede ser sintetizada en el adulto por el hígado durante la regeneración hepática y en ciertos tumores como los hepatomas y los teratocarcinomas. (16)

Existen evidencias indirectas sobre la regulación ya sea placentaria o amniótica, en la transferencia de AFP, sugeridos por diversos reportes de que los embarazos complicados por funciones placentarias comprometidos, estén asociados con niveles elevados de AFPSM. (7)

INTERPRETACION CLINICA DE LA AFPSM

Las concentraciones de AFPSM proporcionan las bases para decidir ciertos procedimientos, como la ultrasonografía y la amniocentesis, en el proceso de tamizaje y/o diagnóstico de algunos padecimientos como los defectos abiertos del tubo neural fetal (DATNF), defectos de pared abdominal, productos gemelares, embarazos de alto riesgo, etc. (1)

Las concentraciones de AFPSM a las cuales las mujeres son asesoradas para la realización de amniocentesis, varían de acuerdo a diversos factores como el peso materno, raza, residencia y edad gestacional.

Se pueden detectar concentraciones elevadas de alfa-fetoproteína en líquido amniótico (AFPLA) en aquellos fetos con defectos cutáneos mayores a través de los cuales exudan plasma fetal; entre los cuales se mencionan anencefalia, espina bífida abierta, defectos ventrales abdominales (gastroquisis y onfalocelos). (1)

Durante la mitad del embarazo, la concentración normal de AFPSM es aproximadamente 250 veces menor que su concentración en el líquido amniótico. Su medición en suero materno en el segundo trimestre de la gestación es un medio útil para identificar aquellas embarazadas con alto riesgo de tener productos con DATNF o productos

gemelares. (33)

La detección de AFPSM puede hacerse con razonable -- fidelidad entre las 15 y las 21 SDG. Antes de las 15 SDG -- es un método poco confiable; y es pequeño el índice de detección de los DATNF. Las 16 y las 17 SDG representan el período ideal, porque en él es grande la tasa de detección de espina bífida y anencefalia; y se cuenta con tiempo suficiente para estudios de vigilancia y la posibilidad de interrumpir el embarazo. (26)

La medición de AFPSM no es una prueba diagnóstica. Sus resultados son utilizados para estimar las posibilidades de ciertas patologías obstétricas y/o fetales; y de ahí determinar si el riesgo y el costo de ciertos procedimientos diagnósticos sean o no justificados.

Excepto en circunstancias especiales, como edad gestacional avanzada o un nivel extraordinariamente elevado de AFPSM, se recomienda repetir la prueba una semana más tarde. En promedio, el 30 % de todas las embarazadas con un incremento inicial de AFPSM y el 45 % de aquellas con nivel inicial entre 2.5 y 3.0 MOM (Múltiplo de la Mediana), tendrán resultados normales en la nueva prueba. (12)

Cuando las concentraciones de AFPSM son expresadas

en unidades MOM de acuerdo a la distribución de AFPSM de embarazos normales de la misma edad gestacional, la diferencia y la sobreposición entre las distribuciones entre las anormales y las normales permanecen relativamente constantes entre las 16 y 21 SDG. (22)

Las concentraciones de AFPSM pueden ser inicialmente utilizadas para determinar si el riesgo de un embarazo gemelar justifique el costo de un ultrasonido; de serlo sería útil para diagnosticar embarazos gemelares y anencefálicos. Siendo la causa más común de elevación de AFPSM, una edad gestacional equivocada, por lo que el ultrasonido valoraría este parámetro. Cuando su elevación no es explicable por la presencia de embarazos gemelares, edades gestacionales equivocadas y anencefalia; su utilización serviría para juzgar si el riesgo de espina bífida abierta y defectos ventrales abdominales justifique el riesgo y costo de una amniocentesis. (11)

La separación entre niveles normales y anormales de AFPSM no es muy clara; y una proporción de lesiones abiertas se asocian con niveles normales, mientras que resoluciones normales del embarazo pueden sociarse a niveles elevados.

AFPSM PARA PRONOSTICO DE COMPLICACIONES OBSTETRICAS

Dada la observación de que el 97 % de todos los casos de DATNF ocurren en parejas previamente no consideradas de riesgo; y ya que no se puede realizar una amniocentesis rutinariamente a todas las pacientes; se ha recurrido al uso de una prueba de tamizaje no invasivo, la determinación de AFPSM; que incrementa la detección y reduzca la incidencia de embarazos de alto riesgo. (9)

La interpretación de los resultados de AFPSM dependen del cálculo exacto de la edad gestacional (fecha de última menstruación segura o por ultrasonografía), siendo una edad gestacional mayor que la que se pensaba, una causa frecuente de elevación inexplicable de los niveles de AFPSM.

Entre las diversas complicaciones obstétricas que se presenten elevaciones en los niveles de AFPSM se mencionan los de la Tabla Nº 1. (15,22)

Existe la posibilidad de que los niveles elevados de AFPSM representen disfunciones placentarias tempranas y podrían potencialmente ser usadas como un marcador para identificar aquellas pacientes con un alto riesgo de presentar productos con retardo del crecimiento intrauteri

TABLA N° 1

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO QUE PUEDEN
ASOCIARSE CON ELEVACION DE AFP SM

Amenaza de aborto
Obito fetal
Sufrimiento fetal
Isoinmunización a Rh
Embarazo ectópico
Toxemia
Retardo del crecimiento intrauterino
Mola hidatidiforme
Oligohidramnios
Placenta previa
Desprendimiento de placenta
Embarazos generales

no (RCIU) y embarazos con resoluciones adversas. (13)

Ya que el promedio de las concentraciones de AFPSM en embarazos normales aumenta aproximadamente en un 15 %, de semana a semana, entre las 16 a las 21 SDG; la elevación relativa de una concentración dada de AFPSM puede ser mejor apreciada si se expresa en términos de MOM. (22)

El riesgo de aborto espontáneo en embarazadas con AFPSM mayor o igual a 2.8 MOM durante el segundo trimestre de la gestación, es de 6.4 veces mayor que el aquellas con valores menores. Asimismo, las amenazas de aborto pueden estar asociadas con elevaciones de AFPSM, siendo probablemente el reflejo de una brecha en la circulación materno-fetal o concentraciones elevadas de AFPLA; de ahí que su elevación está asociada con un riesgo de 10 veces sobre la población general con niveles normales, de presentar pérdidas fetales. (29,34)

La asociación entre elevaciones de AFPSM en el segundo trimestre de la gestación y productos de bajo peso (menor de 2.5 Kgs), tiene el riesgo de 4-5 veces mayor de presentarse cuando los niveles de AFPSM son igual o mayor a 2.5 ó mayor ó igual a 3.0 MOM. (6,35)

En cuanto al embarazo gemelar, que está asociado a

elevados riesgos obstétricos, defectos congénitos y problemas neonatales; pueden detectarse en el 45 % de los casos mediante cifras elevadas de AFPSM. Niveles bajos de AFPSM en gemelares es un signo temprano de RCIU y niveles altos es un aviso de un posible parto pretérmino. (8)

Las disfunciones y/o anomalías estructurales placentarias, llevan como consecuencia, la transferencia fetomaterna de AFP, de ahí que puede ocurrir hemorragia fetomaterna incluso sin sangrado vaginal, teniendo como señal la elevación de AFPSM, que de hecho puede ser el indicador más sensible de tales hemorragias. Hay que hacer énfasis en el hecho que puede ocurrir hemorragia fetomaterna posterior a una amniocentesis en el 7 - 15 % de los casos, por lo que se deben valorar la AFPSM antes del procedimiento. (27)

Otra anomalía placentaria, el hemangioma, se asocia a aumento de la masa placentaria y por ende, a elevaciones de AFPSM. A medida que aumenta la masa placentaria, aumenta el área de superficie a través del cual la AFP pasa de la circulación fetal a la materna; teóricamente resultando en elevaciones en los niveles de AFPSM. (3,25,27)

Por la posibilidad de presentarse un parto pretér--

míno en algunos embarazos, es aconsejable para los obstetras, el recomendar la prueba en pacientes que han tenido antecedentes de parto pretérmino, toxemia, muerte fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoincerta y RCIU. (32)

Existen reportes que han asociado los niveles elevados de AFPSM con oligohidramnios en el segundo trimestre de la gestación. Aparentemente en algunos casos, la sola presencia de esta patología explica la elevación de la misma; pero la relación entre oligohidramnios y niveles elevados de AFPSM no está suficientemente clara. Esta elevación de AFPSM puede deberse al elevado gradiente de concentración fetomaterno a través de la membrana placentaria. Para otros casos de oligohidramnios, pueden existir otros eventos adversos concomitantes, presentando simultáneamente esta patología y elevaciones en los niveles de AFPSM, tal vez por alguna alteración de la estructura o función placentaria. (11)

Se mencionan otros desórdenes asociados a elevaciones en los niveles de AFPSM como se demuestra en la Tabla N° 2. (22)

Bennett y Cols. han encontrado que niveles bajos de AFPSM entre las 12 y 16 SDG, en el 12 % de los casos

TABLA Nº 2

OTROS DESORDENES ASOCIADOS AAFPSM ELEVADOMaterno :

Hepatitis viral
Carcinoma hepático
Tumores de células germinales
Cáncer gastrointestinal
Infección materna por herpes con
necrosis hepática fetal
Persistencia hereditaria de AFP

Producto :

Nefrosis congénita
Hepatitis neonatal
Ataxia neonatal severa
Tirosinosis
Fibrosis quística

presentaron aborto espontáneo y en el 2 %, óbito macerado. También tomaron en cuenta el hecho de que los niveles bajos de AFPSM pueden deberse a edades gestacionales mayores a los que se pensaban que tenían. Estos autores sugieren que la mayoría de las embarazadas con niveles bajos de AFPSM cursan con embarazos normales. (4)

Los niveles de AFPSM en embarazadas portadoras de diabetes mellitus insulino dependientes, son aproximadamente 40 % menores que los esperados para la edad gestacional siendo su causa desconocida. El RCIU en fetos de diabéticas probablemente ocurra al término del segundo trimestre de gestación , resultado en la disminución en la síntesis, secreción y transporte de AFP. (21)

También se han asociado los niveles bajos de AFPSM con aborto espontáneo, huevo muerto retenido, embarazo molar y coriocarcinoma.

La sensibilidad de la AFPSM es bastante baja, excepto en los casos de espina bífida (sensibilidad = 90.9 %) y anencefalia (sensibilidad = 100 %), indicando que para la mayoría de las resoluciones de embarazos, la prueba no detecta una gran población de casos. Los valores predictivos positivos, que indican qué porcentaje de una prueba positiva puede resultar en una resolución adversa

del embarazo, también son bajos. Mientras que los valores de especificidad son bastantes elevados, aproximadamente del 96 %. (24)

AFPSM COMO DETECTOR DE ANORMALIDADES GENETICAS

Ya ha pasado más de una década desde que se ha utilizado a la AFPLA para la detección de DATNF. Y como se mencionó anteriormente, desde la aprobación del uso de la AFPSM, se ha utilizado este método no invasivo para su diagnóstico.

La anencefalia y la espina bífida comprenden la mayor parte de todos los defectos del tubo neural. Se desconoce la causa de los DATNF y el 95 % de los productos son hijos de mujeres sin antecedentes familiares de anomalías semejantes. Siendo la magnitud del riesgo después de procrear un sólo producto afectado, de 2-3 % ó 10-15 veces mayor que el riesgo de la población general y de 10-20 % después de tener dos productos afectados. De ahí la importancia de un método eficaz para su detección.
(13,14)

Alrededor del 70 % de las lesiones abiertas pueden teóricamente ser identificadas por elevaciones de AFPSM entre las 16 y 19 SDG. Antes de las 16 SDG escapan a la detección por lo menos algunos casos potencialmente identificables y después de las 19 SDG no es factible por el hecho de que implica realizarle a la paciente una amniocentesis tardía y resolución tardía del embarazo.(12)

Es importante reconocer que hay sobreposición notable entre los niveles de AFPSM en embarazos con DATNF y los normales; de ahí la importancia de escoger un límite de "corte" que defina los resultados normales, para así lograr una tasa aceptable de detección de DATNF, mientras se limita el porcentaje de embarazos normales que serán objeto de nuevas investigaciones. En términos prácticos, nunca será posible detectar todos los DATNF por la sola determinación de AFPSM. Por lo que la elevación de AFPLA junto con la negatividad de la adetilcolinesterasa, vuelven muy poco probable la existencia de un DATNF. (13)

Otros defectos abiertos como los del cuero cabelludo, propios de la Trisomía 13 u otras alteraciones de la piel, pueden ocasionar la elevación en los niveles de AFPLA. Si en la ultrasonografía de alta resolución no se descubre alguna anomalía, es muy probable que el feto sea normal. La única anomalía grave que siempre produce dichas alteraciones bioquímicas con datos normales en el ultrasonido de alta resolución y en el análisis cromosómico ulterior, es la nefrosis congénita.

La AFPSM con valores de MOM menores de 0.4 incrementan el riesgo de presentar un producto con Síndrome de Down unas 3 a 7 veces por encima de la población general.

Muchos estudios han reportado que aproximadamente el 20 % de los valores de AFPSM tienen un MOM menor del 0.5 para fetos con Síndrome de Down y en aquellos con trisomías combinadas (13, 18 y 20). De ahí que el riesgo genético para una paciente determinada con AFPSM con un MOM menor del 0.5 para Trisomías 13, 18 y 21, es de 1:180. (10, 22, 30)

Se desconoce el mecanismo responsable en la relación entre valores de AFPSM y Trisomías autosómicas, siendo una posible explicación, la producción disminuida de AFP por los fetos trisómicos por su bajo peso, en vista de la asociación ya conocida entre RCIU y trisomía autosómica. Otra posible explicación podría ser que los fetos trisómicos son inmaduros, con un retraso en la maduración en el desarrollo hepático y por consecuencia una menor producción de AFP. (2, 23, 31).

OTRAS CAUSAS QUE ALTERAN LOS VALORES DE LA AFPSM

De entre los diferentes determinantes conocidos que puedan afectar o alterar los niveles de AFPSM, se mencionan al peso materno como el más importante de ellos; existiendo una relación inversa entre el peso materno y los niveles de AFPSM, lo cual no es sorprendente, ya que una cantidad constante de AFP es producida por el hígado fetal que al ser distribuida en una madre de mayor peso, resultaría en una baja la concentración de AFPSM por hemodilución y viceversa por hemoconcentración. (17,18,36)

Otro determinante importante a considerar es el factor racial, ya que las mujeres de raza negra tienen niveles de AFPSM unas 10 - 20 % mayor a determinadas edades gestacionales, por lo que al no considerar este factor, resultaría en un exceso de pacientes con valores "bajos" y pacientes de raza negra con valores "altos", mayor que en los de raza blanca, oriental o hispánica. (1,19)

Aquellas pacientes diabéticas insulino dependientes, que presentan niveles bajos de AFPSM y aquellas con productos gemelares que presentan niveles elevados (doble del valor que en embarazos únicos); al igual que - los factores anteriormente mencionados; también distor---

sionan los valores por lo que requieren de reajuste para su correcta interpretación. (13)

Ya anteriormente se había enfatizado la importancia de calcular correctamente la edad gestacional del producto, ya que este factor puede darnos valores falsos de AFPSM . De no concordar el cálculo por la fecha de la última menstruación, está indicado el corroborarlo por ultrasonido, midiendo el diámetro biparietal fetal. Se ha encontrado que hasta un 37 % de embarazos normales pueden presentar elevaciones de AFPSM por el solo hecho de haberse cometido una equivocación en el cálculo de la edad gestacional. (1)

Siempre que se vaya a someter a una paciente a amniocentesis diagnóstica, ya sea por ser la paciente una madre añosa o tiene antecedentes de malformaciones fetales; se debe tomar en consideración el hecho de que posterior al procedimiento puede elevarse la AFPSM por sangrado feto-materno. (20)

Se mencionan que las fumadoras a las 16 SDG pueden presentar niveles elevados de AFPSM, aunque existen estudios que reportan todo lo contrario o que no han encontrado tal relación. Mientras que existen reportes que sustentan que pueden existir valores más elevados de

AFPSM cuando el producto es masculino. Tomando en consideración que éstas dos últimas variables están totalmente demostradas, no se hace necesario el reajuste de los valores de AFPSM. (22)

También se ha reportado la asociación entre niveles elevados de AFPSM en embarazos secuenciales, esto es, que embarazadas que han presentado AFPSM elevados en el primer embarazo, han presentado elevaciones en el segundo en el 6.8 % de los casos; mientras que aquellas que han presentado valores normales en el primero, sólo el 1.9% de los casos presentaron niveles altos en el segundo. Dado que la diferencia no es estadísticamente significativa, tampoco es necesario su reajuste para su interpretación. (1,2)

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron embarazadas que fueron atendidas en elINPer., cursando entre las 12 - 20 SDG.

El periodo de estudio estuvo comprendido entre febrero de 1989 a abril de 1990.

A cada paciente se les investigó los siguientes parámetros :

- 1) Edad
- 2) Peso y talla
- 3) Edad gestacional en semanas de acuerdo a su fecha de última menstruación segura y confiable
- 4) Antecedentes personales patológicos
- 5) Antecedentes ginecobstétricos tanto pasados como presentes
- 6) Antecedentes de productos malformados
- 7) Antecedentes de tabaquismo
- 8) Semanas de gestación y resolución del embarazo

Aquellas pacientes con alguna duda de su edad gestacional, se le corroboró la misma por ultrasonografía excluyéndose aquellas que no concordaban con la FUM o con ultrasonido.

Fueron incluidas tanto embarazadas normales como aquellas que presentaron alto riesgo obstétrico, dentro de las 12-20 SDG. Seleccionando como alto riesgo, las que presentaron algún antecedente de :

- 1) Producto (s) con defecto congénito del tubo neural u otra malformación
- 2) Diabetes mellitus insulino-dependiente
- 3) Diabetes gestacional
- 4) Aborto (s)
- 5) Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo
- 6) Desprendimiento prematuro de placenta o inserción baja de placenta
- 7) Retardo del crecimiento intrauterino
- 8) Isoinmunización a Rh
- 9) Enfermedad trofoblástica
- 10) Embarazos múltiples, óbitos o huevo muerto retenido

A todas las pacientes se les siguió su embarazo hasta su resolución.

Fueron excluidas del estudio, todas aquellas con :

- 1) Fecha de última menstruación insegura y no confiable
- 2) Las que no resolvieron su embarazo en el INPer.

- 3) Las que se desconoció el curso o resolución de su embarazo
- 4) Las que por equivocación se les tomaron las muestras sanguíneas fuera de las 12-20 SDG.

Todas las pacientes fueron citadas al Laboratorio Central o al Departamento de Genética, donde se les tomaron 5cc de sangre venosa. Las muestras fueron centrifugadas a 1000 rpm y se extrajeron aproximadamente 2-3 cc de suero sobrenadante, que fueron enviadas al Departamento de Endocrinología donde fueron procesadas.

Las muestras fueron procesadas por el procedimiento de Doble Anticuerpo de AFP-NTD de la Diagnosis Products Corporation. Se utilizó la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) para la medición cuantitativa de la AFPSM.

Los resultados fueron expresados en Unidades Internacionales (UI)/ml, y luego convertidos a nanogramos/ml (ng/ml), por la siguiente fórmula :

$$\text{UI/ml} \times 1.21 = (\text{X}) \text{ ng/ml}$$

Para interpretar los valores obtenidos, se tomaron como referencia los publicados por Milunsky en los que se ha expresado la cantidad de AFP en ng/ml para obtener las unidades MOM en cada edad gestacional. Así éste autor, tal y como se acepta a nivel internacional,

utilizó las llamadas unidades MOM. Los niveles que marcan los límites superiores e inferiores de las cifras normales pueden variar de acuerdo con diversos autores, siendo el límite inferior normal de 0.4 a 0.7 unidades MOM y de 2 a 2.5 el límite superior normal. Nosotros nos hemos basado en lo publicado por dicho autor, por lo que consideramos como normal de 0.4 a 2.5 unidades MOM. (22)

RESULTADOS

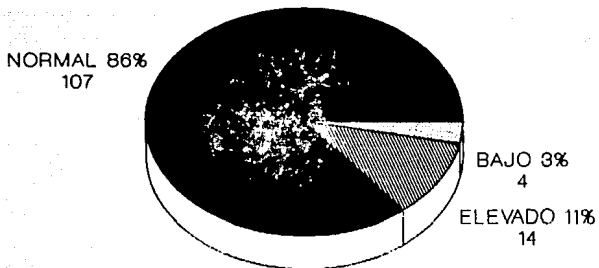
245 pacientes embarazadas ingresaron al estudio, de las cuales se seleccionaron 125, excluyéndose los restantes por no cumplir con los requisitos de la presente investigación.

Las edades maternas oscilaron entre los 16 - 45 años, con un promedio de aproximadamente 29 años; con pesos maternos entre los 38 - 84.5 Kgs. con un promedio de 46.5 Kgs. y una paridad entre 1 - 8 gestaciones, con promedio de 4 gestaciones.

De un total de 125 embarazadas, 14 resultaron con valores elevados, con cifras mayores de 2.5 unidades MOM; 4 disminuídos, con cifras menores de 0.4 unidades MOM y 107 normales, con valores entre 0.4 y 2.5 unidades MOM; correspondiendo a 11 %, 3 % y 86 % del total, respectivamente; tal como se demuestra en la Gráfica N° 1. Estos resultados fueron transpolados a la Gráfica N° 2. (22)

El grupo fué dividido en 3; aquellas pacientes con niveles de AFPSM normales (Grupo I), las que presentaron elevación (Grupo II) y las que presentaron disminución (Grupo III).

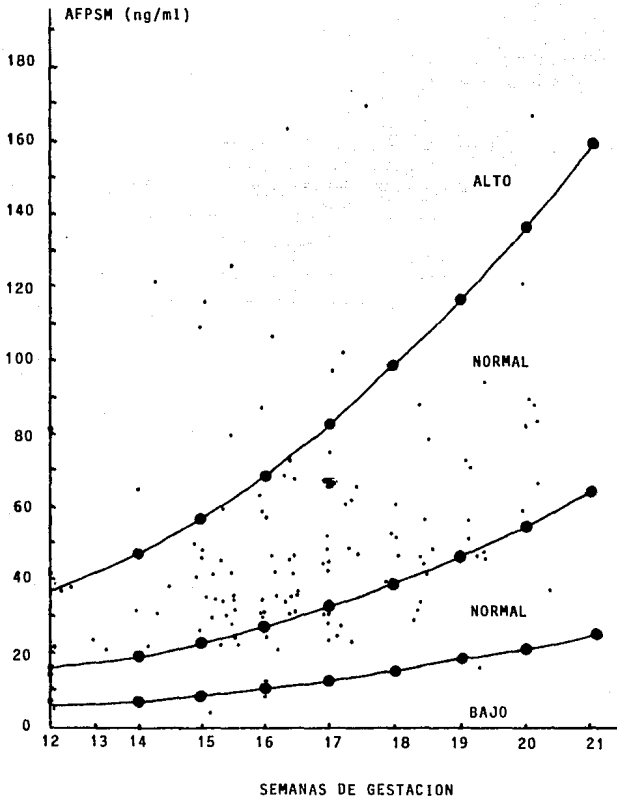
UTILIDAD DE LA MEDICION DE LA ALFAFETOPROTEINA EN SUERO MATERNO



NIVELES DE ALFAFETOPROTEINA

GRAFICA Nº 1

GRAFICA N° 2



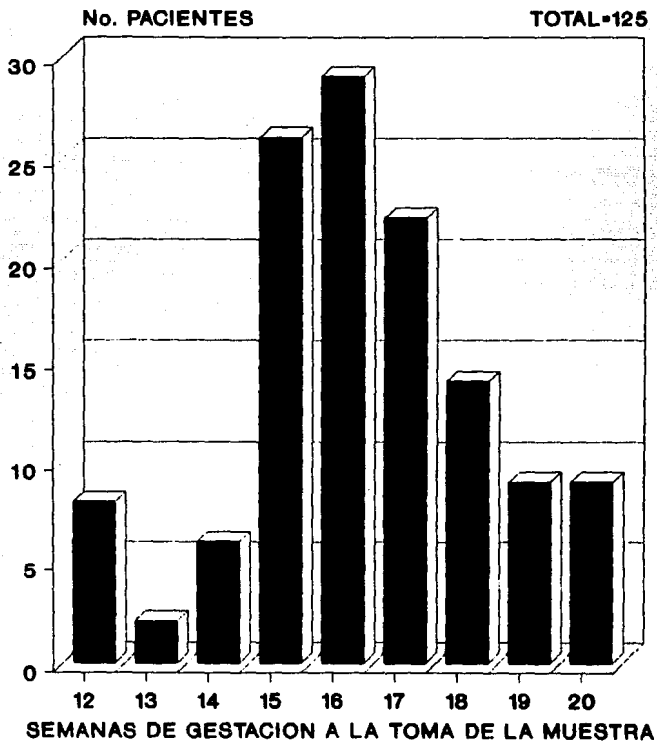
Las edades gestacionales en que se obtuvieron las muestras están representadas en la Gráfica N° 3, distribuyéndose las pacientes de acuerdo a las semanas de gestación en que se tomaron las muestras : 8 a las 12 SDG, 2 a las 13 SDG, 6 a las 14 SDG, 26 a las 15 SDG, 29 a las 16 SDG, 22 a las 17 SDG, 14 a las 18 SDG, 9 a las 19 SDG y 9 a las 20 SDG. Siendo la mayoría, 109/125 (87.2 %) tomadas en el rango ideal en que se elevan la AFPSM, entre las 15 y las 20 SDG.

Las vías de resolución de los embarazos fueron : eutocias 43/125 (34 %), distocias 12/125 (10 %), cesáreas 65/125 (52 %), abortos 4/125 (3 %) e histerotomía 1/125 (1 %); como se demuestra en la Gráfica N° 4.

Los productos obtenidos fueron : abortos 4/125 (3.2 %), inmaduros 3/125 (2.4 %), pretérminos 19/125 (15.2 %) y términos 99/125 (79.2 %).

Del total, hubo 1 embarazo resultando en huevo muerto retenido, 1 con onfalocelo diagnosticado por ultrasonografía a las 22.3 SDG y resuelto por cesárea a las 39 SDG, 1 producto con Trisomía 18 diagnosticado por cariotipo a las 14.4 SDG en una madre de 40 años, resuelto por aborto terapéutico a las 15.5 SDG y 2 óbitos de 41.2 y 23 SDG.

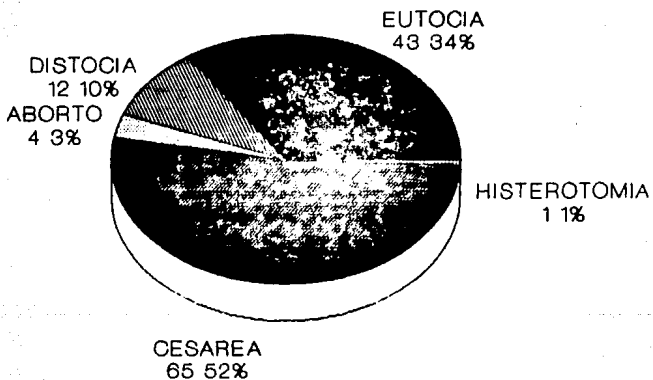
UTILIDAD DE LA MEDICION DE LA ALFAFETOPROTEINA EN SUERO MATERNO



GRAFICA Nº 3

UTILIDAD DE LA MEDICION DE LA ALFALFETOPROTEINA EN SUERO MATERNO

RESOLUCION DEL EMBARAZO



GRAFICA Nº 4

El peso materno real al momento de la toma de la muestra sanguínea comparado a su peso ideal, mostró un sobrepeso de aproximadamente 1-21.5 Kgs en 86/125 (68.8%) y en 39/125 (31.2 %) el peso fue menor en 1-11 Kgs.

En relación a antecedentes personales patológicos de importancia, sólo una paciente tuvo antecedente de DM-II no insulino dependiente. Mientras que de entre los antecedentes personales no patológicos de importancia, el tabaquismo, 24 de 28 (86 %) continuaron fumando durante el embarazo de manera ocasional hasta 1 cajetilla de cigarrillos al día.

Las diversas complicaciones obstétricas que se pueden presentar con elevaciones en los valores de la AFPSM y que se encontraron en nuestra población en estudio, se mencionan en la Tabla N° 3.

Del total de embarazadas, 50/125 (40 %) de los casos se asociaron a alguna patología obstétrica y/o materna y 75/125 (60 %) cursaron con un embarazo normal.

Tal como se demuestra en el Cuadro N° 1, de los 14/125 (11 %) casos que presentaron elevaciones de la AFPSM, 6/14 (43 %) de los casos presentaron alguna patología obstétrica y/o fetal asociada : 1 cursó con

TABLA N° 3

COMPLICACIONES OBSTETRICAS Y FETALES
ENCONTRADAS CON AFPSM ELEVADAS

Amenaza de Aborto	19
Enf. Hipertensiva Aguda Emb.	13
Rh Neg. no Isoinmunizada	13
Amenaza de Parto Pretérmino	10
Amenaza Parto Inmaduro	3
Retardo del Crecimiento	3
Oligohidramnios	3
Sufrimiento Fetal Agudo	3
Rh Neg. Isoinmunizada	2
Placenta Inserción Baja	2
Diabetes Gestacional	2
Desprendimiento de Placenta	1
Onfalocele	1
Trisomía 18	1

CUADRO N° 1

G R U P O	PATOLOGIA	NORMALES
I	40 %	60 %
II	43 %	57 %
III	25 %	75 %
T O T A L	125 PACIENTES	

- * Grupo I : AFPSM NORMAL
Grupo II : AFPSM ELEVADO
Grupo III : AFPSM DISMINUIDO

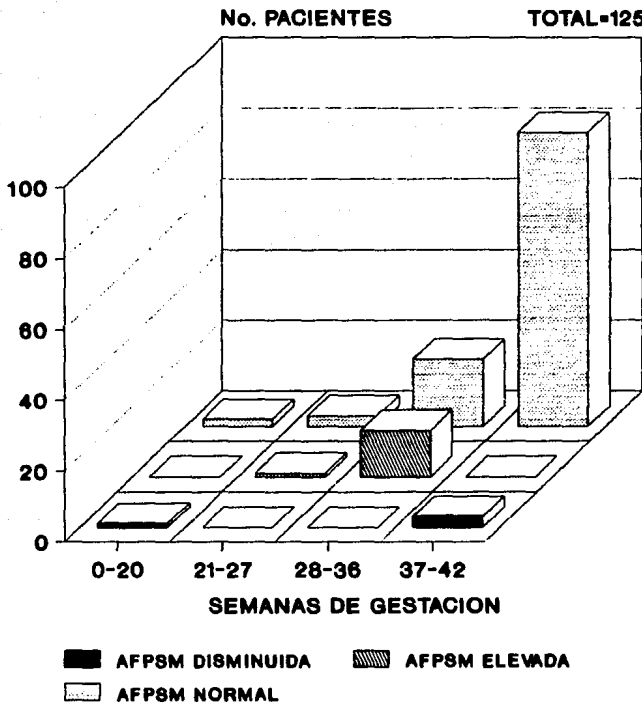
amenaza de aborto, 1 con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, 1 con sufrimiento fetal agudo, 1 con amenaza de parto inmaduro con onfalocele y desprendimiento del seno marginal, 1 con Trisomía 18, 1 con amenaza de parto pretérmino. Los otros 8/14 (57 %) restantes cursaron con embarazo normal.

De 4/125 (3 %) de los casos que presentaron niveles bajos de AFPSM, 1/4 (25 %) cursó con huevo muerto retenido y las restantes 3/4 (75 %) fueron embarazos normales.

107/125 (3 %) de los casos que presentaron niveles normales de AFPSM, 43 de éstos 107 casos (40 %), presentaron alguna patología obstétrica asociada ya mencionada en la tabla Nº 2. Las 64/125 (60 %) de casos restantes, cursaron con embarazos normales.

En la Gráfica Nº 5 están representadas las diferentes edades gestacionales a la resolución del embarazo correlacionados con los diferentes niveles de AFPSM que presentaron.

UTILIDAD DE LA MEDICION DE LA ALFAPETOPROTEINA EN SUERO MATERNO EDAD GESTACIONAL A LA RESOLUCION DEL EMBARAZO



GRAFICA Nº 5

DISCUSION

Si bien el número de pacientes que integraron el grupo de estudio en el presente trabajo, aún pequeño para establecer los valores normales en nuestra población, sí constituye éste, el primer estudio a largo plazo en embarazadas realizada en México. Al mismo tiempo, tiene también como propósito, el comparar los resultados obtenidos con los que presentan otros autores.

Dado los resultados expuestos anteriormente, podemos estar satisfechos de los mismos, ya que se asemejan mucho a los descritos en la literatura.

En primer lugar, es evidente que el hallazgo de una AFPSM elevada se puede asociar a las complicaciones obstétricas mencionadas en la Tabla N° 1. En nuestra población, esto se justificó en 6 de los 7 casos del Grupo N° III. Al otro caso del mismo Grupo, se le puede atribuir la elevación de AFPSM al antecedente de amniocentesis diagnóstica previa a la toma de la muestra sanguínea la cual puede ser una causa de su elevación.

El único caso de huevo muerto retenido que se presentó en el Grupo III, fué un hallazgo esperado.

Entre los casos del grupo I, 107/125, 43 casos se

asociaron a alguna complicación obstétrica. 12/43 (28%) de los casos debieron haber presentado niveles elevados de AFPSM. Esto puede explicarse por el sobrepeso materno en ellas, sobrepeso que osciló entre los 15 % - 25 % por encima de lo normal (obesidad grado I y II respectivamente). Por lo que al tener un sobrepeso, lleva como consecuencia un mayor volumen sanguíneo que diluye la AFP, enmascarando los valores reales de las pacientes; presentándolos normales. 9/43 (21 %) de casos, que también debieran haber presentado elevaciones de AFPSM, presentaron un peso materno menor al correspondiente para su edad gestacional, y en base a la explicación anterior, debieran presentar niveles más elevados de lo que corresponderían, sin encontrarse explicación alguna para dicho fenómeno.

Posibles explicaciones para los casos inexplicables podrían ser : error humano en el peso materno, en el cálculo de la edad gestacional con FUM segura, en la realización del ultrasonido, en el procesamiento de las muestras de AFPSM; o el no considerar otras causas materno-fetales (mencionadas en la Tabla Nº 2) que pudieran alterar dichos valores. (4,10,30)

En fin, todos estos hallazgos respaldan el hecho de que puede existir una relación inversa entre el peso

materno y los niveles de AFPSM. (17,34)

Al igual que lo ya establecido en la literatura, no se demostró relación alguna entre tabaquismo y alteración en los niveles de AFP.

En el grupo estudiado, solamente una presentó diabetes mellitus - II, pero no era dependiente de insulina y sus valores séricos de AFP fueron normales.

Dado los resultados expuestos, es de destacar que a pesar de que nuestra población es pequeña, el 4.8 % de los caosos, 6/125 del Grupo II, se asociaron a alguna complicación obstétrica.

Al comparar la frecuencia de malformaciones, por grupo, se encontró que en el Grupo II, la frecuencia fué mayor que en los otros; ya que 2/125 casos, o sea, el 1.6 % (porcentaje elevado para una pequeña población) se asociaron a malformaciones fetales (Trisomía 18 y onfalocoele); mientras que en los otros grupos no hubieron ninguno; por lo que se justifica su utilidad principalmente para el diagnóstico de malformaciones congénitas.

Se pueden encontrar valores normales de AFPSM asociados con alguna complicación obstétrica, como se

ha descrito en la literatura; pero dado que el porcentaje de falsos positivos es elevado, el encontrar niveles aumentados de AFP obliga a catalogar a las pacientes como de "alto riesgo", ameritando normar alguna conducta de seguimiento y vigilancia para detectar alguna posible patología obstétrica de fondo que pudiese ser la condicionante para tal elevación.

Los resultados representados en la Gráfica N° 5 nos sugiere que el antecedente de AFPSM elevados nos puede pronosticar alguna complicación del embarazo que condicione una interrupción de la misma antes de que el producto llegue a término. Mientras que las que presentaron AFPSM normales, la gran mayoría de los embarazos se resolvieron al término.

Con este estudio no se puede establecer los valores normales de AFPSM en nuestra población, ya que para esto, se requieren muestras de suero materno en una población de por lo menos 100 embarazadas normales estudiadas para cada semana gestacional entre las 17 y 22 SDG; y un laboratorio determinado no puede ofrecer una prueba de tamizaje de la misma, si el ensayo no reúne por lo menos 400 muestras de suero por mes. (22)

Es indudable que la detección de AFPSM en la

embarazada debe sugerirse a todas las mujeres en esta categoría, como parte rutinaria en la atención prenatal. Siendo los beneficios de tal técnica múltiples, para identificar defectos del tubo neural u otras malformaciones fetales, así como también aporta al obstetra información adicional notable en la relación con otras complicaciones del embarazo.

Existen evidencias que las alteraciones en los niveles de AFP_{SM} coinciden con una notable angustia en la embarazada o la pareja, que persisten hasta que se obtengan al final, resultados normales en la segunda muestra o por ultrasonido o amniocentesis. A pesar de ello, cuando los procedimientos de detección se hacen en un medio apropiado, con un orientador genético adecuado, la angustia recrudescida no persiste o no reaparece en el resto del embarazo, en la medida en que se haya obtenido una aplicación benigna de dicha alteración en los niveles de AFP_{SM}.

Sin embargo, el hallazgo de una AFP_{SM} elevado en el segundo trimestre de la gestación, en ausencia de una causa que lo justifique, debe ser motivo de aviso o alarma de alguna posible complicación y de ahí la justificación para su utilización como un método de tamizaje para detectarlos.

FE DE ERRATAS

En la página 42, párrafo No.4, donde dice:...ya que 2/125 casos,o sea ,el 1.6%. Debe decir:-...ya que 2/14 casos,o sea, el 14.3%.

En la página 45,párrafo No.3,donde dice: -...Los niveles de AFPSM menores de 0.40 unidades MOM. debe decir:-...Los niveles de AFPSM mayores de 2.5 unidades MOM.

CONCLUSIONES

- 1) La determinación de AFPS, puede ser de gran utilidad en la detección de embarazos de alto riesgo de causa obstétrica y/o fetal.
- 2) Los niveles de AFPSM mayores de 2.5 unidades MOM se relacionan con una frecuencia mayor de complicaciones obstétricas.
- 3) Los niveles de AFPSM menores de 0.4 unidades MOM se relacionan con una frecuencia mayor de malformaciones congénitas.
- 4) Es de gran importancia el calcular correctamente la edad gestacional al momento de interpretar los valores de AFPSM, ya que pueden influir en la misma.
- 5) Un valor elevado de AFPSM nos obliga a catalogar a las embarazadas como de "alto riesgo" y como consecuencia de ello, llevar un control y vigilancia de la misma para detectar cualquier anomalía materna y/o fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams MJ, Windham GC, James LM, Greenberg F, Clayton-Hopkins JA, Reimer CB, Oakley Jr. GP.: Clinical interpretation of maternal serum alphafetoprotein concentrations. Am J Obstet Gynecol 1984;148:241.
2. Albright SG, Lingley LH, Seeds JW, Boyea BL.: Pitfalls of gestational age reassessment in evaluation of low maternal serum alphafetoprotein levels. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:369.
3. Barford DA, Dickerman LH, Johnson WE.: Alphafetoprotein:Relationship between maternal serum and amniotic fluid levels. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:1038.
4. Bennet MJ, Solymar M, Turnbull AC, Cuckle HS, Wald NJ.: Pregnancies associated with low maternal serum alphafetoprotein concentrations. Am J Obstet Gynecol 1979; 135:545.
5. Brock DJH, Sutcliffe RG.: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 1972; 2:197.
6. Brock DJH, Barron L, Jelen P.: Maternal serum alphafetoprotein measurements as an early indicator of low birthweight. Lancet 1977; 2:267.

7. Brock DJH, Barron L, Duncan P, Scrimgeour JB, Watt M. Significance of elevated mid-trimester plasma alpha-fetoprotein levels. *Lancet* 1979; 1:1281.
8. Brock DJH, Barron L, Watt M.: The relation between - maternal plasma alpha-fetoprotein and birth weight - in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86:- 710.
9. Cowan LS, Sandall BP, Hanson FW, Peterson AG, Tennant FR.: A prenatal diagnostic center's first-year experience with the California alpha-fetoprotein screening program. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1496.
10. Doran TA, Cadesky K, Wong PY, Mastrogiacomo C, Capello T.: Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal - autosomal trisomies. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:277.
11. Dyer SN, Burton BK, Nelson LH.: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and oligohydramnios: Poor prognosis for pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:336.
12. Emery AEH, Rimoni DL.: Principles & practice of medical genetics. 1st edition. Churchill Livingstone, -- Inc. New York 1983. 241-244, 1464-1465, 1474-1476.

13. Evans MK, Belsky RL, Greb A, Mariona F.: Maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Journal of Clinical Immunoassay* 1987; 10:210.
14. Gardner S, Burton BK, Johnson AM.: Maternal serum alpha-fetoprotein screening: A report of the Forsyth - Country Project. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:250.
15. Gordon YB, Lewis JD, Leighton M, Kitau MJ, Clarke PC, Chard T.: Maternal serum alpha-fetoprotein levels as an index of fetal risk. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:422.
16. Gorin MB, Cooper DL, Eiferman F, van de Rijn P, Tilghman SM.: The evolution of alpha-fetoprotein and albumin. *The journal of Biological Chemistry* 1981; 4 : 1954.
17. Johnson AM, Lingley L.: Corrected formula for maternal serum adjustments. *Lancet* 1984;2:812.
18. Kazakian LC, Niebyl JR, Joseph JM.: Maternal serum - alpha-fetoprotein screening: Effects of weight adjustment. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 125:782.
19. Leek AE, Ruoss CF, Kitau MJ.: Raised alpha-fetoprotein in maternal serum with anencephalic pregnancy, *Lancet* 1973; 2:385.

20. Lele A, Carmody P, Hurd M.: Fetomaternal bleeding -- following diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* - 1982; 60:64.
21. Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller JL.: Prenatal diagnosis of neural tube defects. VIII. The importance - of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic --- pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:1030.
22. Milunsky A. : The Prenatal Diagnosis of neural tube and other congenital defects. In: Milunsky, A.: Ge--netic disorders and the fetus. Diagnosis, prevention and treatment. Plenum Press New York 1986. 453.
23. Milunsky A, Wands J, Brambati B, Bonacchi I, Currie K.: First-trimester maternal serum alphafetoprotein--screening for chromosome defects. *Am J Obstet Gyne--col* 1988; 159:1209.
24. Milunsky A, Jick S, Bruell CL, MacLAughlin DS, Tsung YK, Jick H, Rothman KJ, Willett W.: Predictive va--lues, relative risks, and overall benefits of high - and low maternal serum alphafetoprotein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:291.
25. Nelson LH, Bensen J, Burton BK.: Outcomes in patients with unusually high maternal serum alphafetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:572.

26. Perkes EA, Baim RS, Goodman KJ, MACri JN.: Second-trimester placental changes associated with elevated maternal serum alphafetoprotein. Am J Obstet -- Gynecol 1982; 144:935.
27. Schnittger A, Liedgren S, Radberg C, Johansson SG: Raised maternal serum and amniotic fluid alpha-feto protein levels associated with a placental haemangioma. Case Report. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 824.
28. Seppälä M, Ruoslahti E.: Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera. Lancet 1972;1:375.
29. Seppälä M, Ruoslahti E.: Alpha-fetoprotein in maternal serum: A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. Am J Obstet Gynecol - 1973; 115:48.
30. Simpson JL, Baum LD, Mrder R, Elias S, Ober C, Mar-- tin AO.: Maternal serum alpha-fetoprotein screening: Low and high values for detection of genetic abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:593.
31. Simpson JL, Baum LD, Depp R, Elias S, Somes G, Mar-- der R. : Low maternal serum alpha-fetoprotein and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:852.

32. Stephens JD.: Unexplained elevated maternal serum -- alpha-fetoprotein level associated with third-trimester problems. Am J Obstet Gynecol 1989;144:500.
33. United Kingdom Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relationship to Neural Tube Defects: Mater--nal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Lancet 1977; 1:1323.
34. Wald NJ, Barker S, Cuckle H.: Maternal serum alpha--fetoprotein and spontaneous abortion. Br J Obstet -- Gynaecol 1977; 84:285.
35. Wald NJ, Cuckle H, Stirrat GM.: Maternal serum alpha fetoprotein and low birthweight. Lancet 1977;2:268.
36. Wald NJ, Cuckle H, Boreham J.: The effect of mater--nal weight on maternal serum alpha-fetoprotein le---vels. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88:1094.