

Alfafetoproteína elevada en gestantes de la provincia Artemisa

TERESA FUENTES LILLIAN¹, ANORYS REGLA HERRERA ARMENTEROS²,
NORMA GONZÁLEZ LUCAS¹, JOSÉ PÉREZ TRUJILLO¹.

¹Municipios Guanajay, Mariel y San Antonio de los Baños, Provincia Artemisa, Cuba.

²Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: caracterizar la relación de la Alfafetoproteína elevada en suero materno con la aparición de defectos congénitos y complicaciones obstétricas en gestantes de la provincia Artemisa en el periodo de enero del año 2011 a diciembre del 2013.

Método: se realizó un estudio descriptivo transversal en tres municipios, se consideraron elevadas las muestras con concentraciones de Alfafetoproteína iguales o superiores a 2,0 MoM. Los datos fueron obtenidos del registro lineal de las consultas municipales de riesgo genético, así como los informes anuales del programa de Genética y procesados con técnicas de estadísticas descriptivas. Se tuvo en cuenta los principios éticos establecidos

Resultados: se encontró que solo el 3,5% de las gestantes con Alfafetoproteína elevada presentaron algún defecto congénito. En el 84% no se encontró una causa aparente y de estas el 42,26% tuvieron alguna complicación obstétrica.

Conclusiones: predominaron las gestantes con Alfafetoproteína elevada sin causa genética aparente, más defectos del tubo neural que de la pared abdominal. Se presentaron complicaciones obstétricas en casi la mitad de las gestantes estudiadas, predominó el bajo peso al nacer y el parto pretérmino, lo que permite considerar el valor de esta glicoproteína como predictora de complicaciones obstétricas y de utilidad para la identificación de pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: Alfafetoproteína; riesgo obstétrico; complicaciones obstétricas.

INTRODUCCIÓN

La Alfafetoproteína (AFP) es una glicoproteína producida por el saco embrionario y el hígado fetal, cuyos niveles en el suero materno varían con la gestación. La concentración de esta en suero materno se debe, en un 94%, al paso de la circulación fetal mediante difusión a través de la superficie placentaria, y en muy pequeño porcentaje al movimiento de la AFP del líquido amniótico (1). Su cuantificación en suero materno se expresa en múltiplos de la mediana (MoM) y entre las 15 y 19 semanas de embarazo los valores normales están entre 1,0 y 2,0 MoM. Este rango de normalidad, depende de muchas variables incluyendo la edad, el peso y las semanas de gestación (2), por lo tanto, el cálculo preciso es importante.

Existen múltiples causas fisiológicas y patológicas que pueden elevar la Alfafetoproteína, entre ellas se encuentran el error en la fecha de la última menstruación, los embarazos múltiples y la amenaza de aborto, la anemia, la Hipertensión arterial, la Diabetes, la izoinmunización por Rh, el cáncer durante la gestación, óbito fetal precoz y el retardo del crecimiento intrauterino (3).

Es importante la identificación de embarazos en riesgo a través de la determinación de la AFP (3), La cuantificación de Alfafetoproteína en suero materno (AFP-SM) y líquido amniótico (AFP-LA) ha sido empleada durante décadas como

método de pesquisaje de Defectos de Cierre del Tubo Neural (DTN) y malformaciones abiertas de la pared abdominal, aunque no solo estos defectos congénitos pueden generar Alfafetoproteína elevada (4). De las mujeres cuyas pruebas muestran altos o bajos niveles de AFP, sólo dos o tres de cada 100 tendrán un hijo con un defecto congénito (5).

En los últimos años se ha consolidado la opinión de que los trastornos en la interfase feto-materna y los infartos placentarios conducen a la mayor transferencia de la proteína a la circulación materna, por lo que se plantea su utilidad en la evaluación del riesgo obstétrico, como marcador precoz de problemas de aparición más tardía en el embarazo con afectación de la madre y el niño (1,5,6).

El desarrollo en Cuba del Sistema Ultramicroanalítico y la consolidación de los Departamentos Provinciales de Genética Médica del MINSAP condicionaron el inicio de los pesquisajes masivos de la población en grupos susceptibles a diferentes riesgos de enfermedades. En más de 20 años de ejecución del Programa de AFP-SM se ha logrado una cobertura global elevada a nivel nacional, que en la provincia de Artemisa está por encima de un 98 %, en correspondencia con el trabajo en la Atención primaria de salud y el alto índice de captaciones precoces de las embarazadas.

Se debe tener en cuenta que, a partir de la introducción del ultrasonido del primer trimestre de la gestación, muchos

de los defectos congénitos, que elevan la Alfafetoproteína, se diagnostican precozmente por este medio, por lo que se orienta y propone la toma de conductas antes de la semana 16 de gestación y la mayor parte de estas pacientes no llegan a realizarse el examen para esta determinación. No obstante sigue considerándose de mucha utilidad para la prevención de complicaciones obstétricas; en la actualidad se han realizado múltiples estudios con el fin de demostrar la relación, de las cifras elevadas de AFP con el bajo peso al nacer y los partospretérminos (5-9). Un estudio en población mexicana encontró que la Alfafetoproteína es el marcador más específico en desenlace perinatal adverso (10). También se utiliza junto a la gonadotropina coriónica humana y el 3-estadiol no conjugado conformando un método validado para el pesquiasaje del Síndrome Down y otras aneuploidías (9-17).

La peculiaridad del sistema de salud cubano ha permitido utilizar los valores de Alfafetoproteína como una herramienta para el diagnóstico precoz de defectos congénitos que en muchas ocasiones pudieran ocasionar desenlaces fatales que influyen negativamente en la tasa de mortalidad infantil de causa genética y sobre todo con repercusiones muy negativas para la familia y la sociedad, sin embargo a pesar de existir estudios científicos donde se ha relacionado sus valores elevados con las complicaciones obstétricas, no se le ha dado igual utilidad para la prevención de estos eventos y se subutiliza el valor que esto pudiera representar, cuando no se encuentra una causa aparente que eleve los valores séricos de esta glicoproteína en sangre materna.

Es por este motivo que se propone el problema científico: ¿Cómo repercuten los resultados elevados de Alfafetoproteína en suero materno en la morbilidad genética y obstétrica de las gestantes de la provincia Artemisa? En esta investigación se aspirano solo a identificar cuáles son las principales causas de Alfafetoproteína elevada en gestantes de los municipios estudiados de la provincia, sino también a considerar el valor de éste como predictor de complicaciones obstétricas para promover su importancia como herramienta preventiva en estos casos.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio descriptivo transversal en tres municipios de la provincia Artemisa, con el objetivo de investigar la repercusión de la Alfafetoproteína elevada en suero en la morbilidad genética y obstétrica en las gestantes de 3 municipios de la provincia de Artemisa. Se consideraron elevadas las muestras con concentraciones de AFP-SM iguales o superiores a 2,0 múltiplos de la mediana (MoM).

El universo de estudio lo constituyeron 200 gestantes que presentaron cifras elevadas de AFP-SM atendidas en los Centros Municipales de Genética Médica de los municipios: Guanajay, Mariel y San Antonio de los Baños, de la provincia Artemisa, durante el periodo comprendido desde enero del año 2011 a diciembre del 2013.

La muestra la constituyeron todas las gestantes con cifras elevadas de AFP-SM registradas en el registro lineal de la

consulta de genética municipal y registros del departamento SUMA de los municipios Guanajay, Mariel y San Antonio de los Baños, de la provincia Artemisa.

Recolección de los datos

Para obtener la información primaria se utilizaron los registros de seguimiento de gestantes existentes en el Centro Provincial de Genética Médica de Artemisa en los que se seleccionaron las gestantes captadas entre enero del 2011 a diciembre del 2013 y que tuvieron valores de AFP >2,0 múltiplos de la media (MoM).

Se revisaron los libros de documentación de entrada de muestras de sangre para cuantificar AFP-SM de los departamentos SUMA de cada municipio incluido en la investigación y los libros de registro de los resultados elevados y también se verificaron en el registro lineal de las consultas municipales de riesgo genético, así como los informes anuales del programa de Genética. En todas las embarazadas se evaluó la edad gestacional al parto y el peso al nacer del recién nacido. Se contempló según la CIE-10 (Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades), como bajo peso al nacer a todos aquellos nacidos vivos con un peso inferior a 2500g y como embarazo pretérmino todo aquel embarazo que culmina con la expulsión del feto antes de las 37 semanas.

Se utilizó el método teórico de análisis y síntesis de la información, el empírico como la revisión documental y otros métodos de la estadística descriptiva para organizar la información en tablas de distribución de frecuencias y medidas resúmenes. Además, se confeccionó una base de datos utilizando Excel de Windows con las variables a estudiar, los resultados fueron vertidos en un modelo de recolección de datos y posteriormente procesados con técnicas de estadísticas descriptivas. Se utilizaron medidas de frecuencias absolutas y medidas de resumen para variables cualitativas como el porcentaje. Los resultados se presentaron en forma de tablas y gráficos.

RESULTADOS

Es importante conocer las principales causas de Alfafetoproteína elevada como indicador de defectos congénitos, por las acciones que pueden ser realizadas desde el punto de vista preventivo a partir del diagnóstico de los mismos.

En el 84 % de las gestantes con elevación de la misma, no se encontró una causa aparente, relacionada con la elevación de esta glicoproteína.

Estos resultados coinciden con lo que se pudo constatar en los Balance del Centro Provincial de Genética de los años 2011-2013. Existen otros estudios donde también se señala una tendencia a la no identificación de una causa aparente para la elevación de esta proteína, como por ejemplo uno realizado en Las Tunas donde casi el 50 % de las gestantes con valores elevados de esta glicoproteína pertenecían al grupo en que no fue posible precisar una causa y además con resultados negativos en el estudio ultrasonográfico (18).

Llama la atención que en este estudio no se encontró el bajo peso materno como causa de AFP elevada, cuando hay múltiples estudios que demuestran que es esta una de las principales que se han relacionado en la literatura como responsable de elevación de esta glicoproteína, por ejemplo, Horta Barrios encontró en su estudio que la causa más frecuente de AFP elevada fue bajo peso materno (19).

Múltiples han sido los estudios que relacionan los niveles de Alfabetoproteína elevada y la detección ultrasonográfica de defectos congénitos y se ha señalado una especificidad de hasta un 90% para DTN (20). Solo siete gestantes, que se corresponde con el 3.5 % del total con AFP elevada, tuvieron un diagnóstico de un defecto congénito, esto está en correspondencia con lo encontrado por otros autores (3), además en un estudio realizado en Minas de Matahambre en el año 2017, Miranda Cañedo y col. encontraron resultados muy similares a los nuestros donde el 3,9% correspondió a los defectos congénitos (21). Se debe considerar que el incremento en la cobertura del ultrasonido del 1er trimestre y la calidad en la realización del mismo, posibilita que un gran número de gestantes con defectos en el feto, que pudieran elevar estos valores, solicitan de forma voluntaria la terminación de la gestación antes de la semana 16 y no llegan a realizarse esta cuantificación.

En este trabajo es de destacar, que el 85,7% corresponde a DTN, lo que se relaciona con los resultados encontrados en la mayor parte de los estudios (20,22).

También se observa que otro defecto congénito que se encontró como causa, en las gestantes estudiadas, fue el defecto de cierre de la pared anterior con un 14,28%, comportándose así en prácticamente toda la bibliografía consultada; también lo recoge el estudio realizado en Las Tunas donde citan que "Los DTN, junto a los defectos de la pared abdominal anterior, son los más frecuentemente diagnosticados por medio de la combinación de AFP y ultrasonido genético y, en general, suelen ubicarse entre los primeros cinco grupos de malformaciones (18).

En nuestra investigación el 18.45 % de las gestantes que presentaron Alfabetoproteína elevada en este período y que no se encontró una causa aparente, tuvieron un recién

nacido con bajo peso y si se suman el parto pretérmino y el CIUR, se obtuvo que el 36. % presentó una complicación que repercutió negativamente en la morbimortalidad y en las complicaciones neonatales y que pueden ser prevenibles, si se sospechan precozmente, lo que significa y reafirma que la Alfabetoproteína elevada puede ser un predictor importante y de utilidad en el manejo de las gestantes durante su atención prenatal.

Estos resultados se corresponden a los encontrados por múltiples autores que relacionan los niveles de esta proteína con algunas complicaciones obstétricas, destacándose el parto pretérmino. Uno de estos estudios fue llevado a cabo por Simpson y col. (23). Urdaneta Machado y col en el año 2013, realizaron un estudio en una Universidad de Maracaibo, Venezuela, mostrando que esta prueba tiene una alta capacidad diagnóstica y poder predictivo para la ocurrencia de PP en embarazadas con factores de riesgo previo (24).

A pesar de la evidencia científica, desafortunadamente, no se ha utilizado el valor de esta glicoproteína desde el punto de vista obstétrico para la atención preventiva de estas complicaciones y esto puede ocurrir por desconocimiento de los especialistas sobre la utilidad de identificar el valor predictor, aun cuando se conozca que estas complicaciones son muy frecuentes y que solo pueden ser tratadas sobre la base de la detección temprana, por lo que la atención se debe enfocar a la implementación y desarrollo de programas de prevención que incluyan este marcador en la identificación de pacientes de alto riesgo.

CONCLUSIONES:

El mayor número de gestantes con Alfabetoproteína elevada en suero materno no presentó causa aparente, dentro de los defectos congénitos predominaron los del tubo neural. Se presentaron complicaciones obstétricas en casi la mitad de las gestantes estudiadas, en las que predominó el bajo peso al nacer y el parto pretérmino y en menor número otras, lo que aporta información al criterio de considerar el valor de esta glicoproteína como predictora de complicaciones obstétricas y de utilidad para la identificación de gestaciones de alto riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gómez Roig M^a. Dolores. Tesis Doctoral: Diagnóstico prenatal del retraso de crecimiento intrauterino mediante marcadores bioquímicos: IGF-I, IGFBP-I, Leptina, y AFP. file:///C:/Users/Dr/AppData/Local/Temp/Rar\$DI00.359/tesi.pdf
- Fuentes Gutiérrez E, Quiñones Rodríguez I, Quintana Hernández D. Alfabetoproteína elevada en suero materno. *Medimay* [revista en Internet]. [citado 2016 Nov 1];21(0): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/749>
- Morales Peralta Estela. Birth defects in pediatric practice. *Rev cubana Pediatr* [Internet]. 2016 Mar [citado 2017 Nov 14]; 88(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000100002&lng=es.
- Hernández Triguero Y, Suárez Crespo M, Rivera Esquivel M, Rivera Esquivel VC. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2014];17(3):80-91. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/1078/pdf>
- Burd I, MD, PhD, Maternal Fetal Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Last Reviewed on 12 sep 2012.
- F. E. Bredaki, M. Mataliotakis, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for preeclampsia, *View issue TOC, Volume 47, Issue 4 April 2016, Pages 466-471*
- López Criado S, Vico Zúñiga I, Santalla Hernández A, Mari Paz Carrillo Badillo. Predicción de pre-eclampsia en el primer trimestre. *BUSCAR DONDE ESTÁ EN INTERNET*

8. Sayan NC, Canda MT, Ahmet N, Arda S, Süt N, Varol FG. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. *ArchGynecolObstet* 2008; 277:47-53.)
9. Dugoff L. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:260-267.
10. Hershkovitz R, de Swiet M, Kingdom J. Mid-trimester placentation assessment in high-risk pregnancies using maternal serum screening and uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(3):273-80.
11. Yuan W, Chen L, Bernal AL.: Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):57-64.
12. Oliva Rodríguez JA. Ultrasonografía en el 1er trimestre de la gestación. En: Oliva Rodríguez JA. *Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica.* Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 3-18.
13. García R, Colín A, Espino S. Alfa fetoproteína como predictor temprano de desenlace perinatal adverso. *GinecolObstetMex* 2010; 78:268-74. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2010/gom105c.pdf>
14. Smith G, Shah I, White I, Pell J, Crossley J, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG* 2007; 114:705-714.
15. Dey M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal Screening Methods for Aneuploidies. *N Am J Med Sci [Internet].* 2013 [citado 5 Sep 2014];5(3):182-190. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632021/>
16. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2006; 26:769-777.
17. *Amer J Perinatol* 2015; 32(14): 1331-1335 DOI: 10.1055/s-0035-1564428 Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
18. Orive Rodríguez NM, de la Peña Varona F, Rodríguez Martínez G, Nery Rodríguez Hechavarría N, López Raad AF. Pesquisa de malformaciones congénitas por determinación de alfafetoproteína en suero materno. *Las Tunas, 1986 - 2008. Rev Cubana Genética Comunit.* 2010;4(3):17-22.
19. Horta Barrios R, Revuelta Trujillo AB, Sanz Horta CJ, Milagros Rodríguez Quintana, Ana Esther Alfonso Acosta. Comportamiento de la alfa-feto-proteína elevada en gestantes del Policlínico Jose Luis Dubrocq del municipio de Matanzas, años 2011 al 2013. Disponible en: <http://geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/556>
20. Report of U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in relation to Neural Tube Defects: Maternal serum Alpha fetoprotein measurement in antenatal diagnosis screening for anencephaly and spina bifida in early. *Lancet* 1997; 1:1323-32. Pregnancy.
21. Miranda Cañedo I., Raúl González García Evolución del embarazo en mujeres con alfafetoproteína elevadas en Minas de Matahambre. 2006-2016. Disponible en: <http://geneticacomunitaria2017.sld.cu/index.php/gencom/2017/paper/view/380>
22. Romero Portelles Ld, Orive Rodríguez NM, Reyes Reyes E, Llanes Machado ER, Peña Mancebo O. Caracterización de los defectos del tubo neural en embarazadas de Las Tunas, estudio de cuatro años. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet].* 2016 [citado 2016 Dic 12];41(5): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/708>
23. Simpson JL, Palomaki JE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B. Association between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alfa- fetoprotein measurement. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:1742-1748
24. Urdaneta Machado José, Leal Selene, García José, Cepeda de Villalobos Maritza, Guerra Mery, Baabel Zambrano Nasser et al. Alfa-fetoproteína sérica en la predicción de parto pretérmino. *Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet].* 2013 Oct [citado 2017 Nov 14]; 78(5): 360-366. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775262013000500006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000500006>

High alpha-fetoprotein in pregnant women from Artemisa province

ABSTRACT

Objective: to characterize the relationship of the elevated alpha-fetoprotein in maternal serum with the appearance of congenital defects and obstetric complications in pregnant women of the Artemisa province in the period from January 2011 to December 2013.

Method: a cross-sectional descriptive study was carried out in three municipalities; samples with concentrations of Alfafetoprotein equal to or greater than 2.0 MoM were considered high. The data were obtained from the linear registry of the municipal genetic risk consultations, as well as the annual reports of the Genetics program and processed with descriptive statistics techniques. The established ethical principles were taken into account

Results: it was found that only 3,5% of pregnant women with high alpha-fetoprotein had a congenital defect. In 84%, no apparent cause was found and of these 42,26% had some obstetric complication.

Conclusions: pregnant women predominated with high alpha-fetoprotein without apparent genetic cause, more defects of the neural tube than of the abdominal wall. Obstetric complications occurred in almost half of the pregnant women studied, low birth weight and preterm birth predominated, which allows us to consider the value of this glycoprotein as a predictor of obstetric complications and useful for the identification of high risk patients.

Keywords: Alpha-fetoprotein; obstetric risk; obstetric complications.