

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO



**UTILIDAD DE EL ESTRIOL, GONADOTROPINA Y
ALFAFETOPROTEINA PARA VALORAR EL RIESGO DE
COMPLICACIONES OBSTETRICAS, GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA,
HOSPITAL ROOSEVELT 2009**

JULIA DEL ROSARIO ROSALES MARQUEZ

TESIS

**Presentada a las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Para Obtener el Grado de
Maestro En Ginecología y Obstetricia**

Mayo 2012



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Julia del Rosario Rosales Marquez

Carné Universitario No.: 100016515

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis **"Alfafetoproteína para valorar el riesgo de complicaciones obstétricas"**

Que fue asesorado: Dr. Antonio Petzey R.

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo 2012.

Guatemala, 27 de abril de 2012.


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



Oficio CPP.EEP/HR 035/2012
Guatemala, Marzo de 2012

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimada Doctor Ruiz:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR el trabajo de tesis titulado: "ALFAFETOPROTEINA PARA VALORAR EL RIESGO DE COMPLICACIONES OBSTETRICAS". Realizada por la doctora JULIA DEL ROSARIO ROSALES MARQUEZ, de la Maestría en Ginecología y Obstetricia, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,

Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.
Docente Investigación Programa Postgrado
Hospital Roosevelt
Revisor



Dr. Antonio Petzey Reanda
Médico y Cirujano
Colegiado Activo No. 6581
Ginecología y Obstetricia
Genética Perinatal

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades
Facultad de Ciencias Médicas.
Presente.

Estimado Dr. Cruz:

Atentamente me dirijo a usted para informarle que fui asesor del trabajo de investigación titulado "UTILIDAD DEL TRIPLE TEST PARA LA PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES OBSTETRICAS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERIODO ENERO-DICIEMBRE 2009" realizado por la Doctora JULIA DEL ROSARIO ROSALES MARQUEZ, dicho trabajo de investigación cumple los requisitos necesarios para ser presentado como tesis.

Sin otro Particular:


Dr. Antonio Petzey R.
Medico Jefe de Servicio
Profesor Titular Facultad de Medicina USAC.

Dr. ANTONIO PETZEY R.
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado Activo No. 6581
GINECOLOGO Y OBSTETRA





Oficio CPP.EEP/HR 024/2012
Guatemala, Marzo de 2012

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimada Doctor Ruiz:

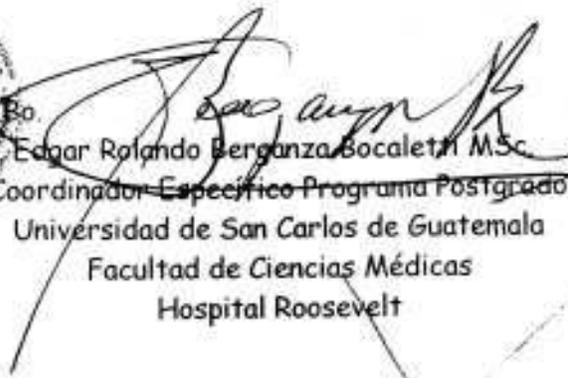
Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he revisado el trabajo de tesis titulado: "ALFAFETOPROTEINA PARA VALORAR EL RIESGO DE COMPLICACIONES OBSTETRICAS". Realizada por la doctora JULIA DEL ROSARIO ROSALES MARQUEZ, de la Maestría en Ginecología y Obstetricia, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval por esta coordinación pudiendo continuar con los tramites correspondientes para impresión de tesis y tramite de graduación.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc
Docente Investigación Programa Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt


Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Coordinador Especifico Programa Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt



ÍNDICE

	No. página
Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivo.....	7
Antecedentes.....	8
Material y Métodos.....	15
Resultados.....	18
Discusión y Análisis.....	22
Revisión Bibliográfica.....	24
Anexos.....	28
Derechos de autor.....	30

I. RESUMEN

Antecedentes: El estriol, alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica se ha utilizado como marcador para predecir tanto complicaciones fetales como maternas, con importantes resultados, como las aneuploidías, trisomías, especialmente Síndrome de Down, y complicaciones obstétricas. Se sabe que la incidencia mundial de anomalías fetales es del 1 al 2% por cada 1000 nacimientos.

Objetivos: Analizar la asociación de la alteración del estriol, gonadotropina y alfafetoproteína, con el desarrollo de complicaciones obstétricas y anomalías fetales.

Método: Descriptivo, realizado durante el periodo de enero 2009 a diciembre 2009 en el departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Roosevelt. A las Pacientes que asistieron a control prenatal que cursaban en segundo trimestre de gestación se les realizó el triple test, quienes presentaban algún valor alterado se le corroboró por medio de ultrasonido de tercer nivel en busca de anomalías fetales.

Resultados: Se tamizaron un total de 300 pacientes sin factores de riesgo de la consulta externa con el triple marcador. De las 300 pacientes tamizadas, se encontró un 1.66% de casos con alteración del triple marcador, estos casos se evaluaron por ultrasonido de tercer nivel y se siguieron durante el embarazo y se encontró que el 40% de los casos presentaron síndrome de Down, 20% síndrome Dismorfogenético, 20% gastroquisis y 20% preeclampsia severa.

Conclusiones: la prueba presentó una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99% para la detección de anomalías fetales, con un valor predictivo positivo de 80% y un valor predictivo negativo de 99.7%. por lo que la prueba de triple marcador es una herramienta útil para determinar la probabilidad de presentar anomalías fetales durante el segundo trimestre de gestación

II. INTRODUCCION

En los últimos años se han producido algunos cambios en el método recomendado para diagnóstico prenatal, esto se basa en estudios que han tratado de encontrar nuevos métodos para mejorar las tasas de detección temprana tanto de anomalías fetales, como de riesgo obstétrico y complicaciones obstétricas que se asocian a riesgo materno, esto se ha logrado a través de la utilización de mejores combinaciones de estudios tanto serológicos como de imágenes y en casos necesarios intervencionistas, con el fin de mejorar y prevenir complicaciones obstétricas. El estriol, alfafetoproteína y la gonadotropina coriónica se ha utilizado como marcador para predecir tanto complicaciones fetales como maternas, con importantes resultados, como las aneuploidías, trisomías, especialmente Síndrome de Down, y complicaciones obstétricas como Hipertensión inducida por el embarazo y amenaza de parto pretérmino,.4,5,19

Pandya y asociados en el año 2001 en el Hospital Universitario de Washington han reportado el uso de la translucencia nucal para screening de aneuploidías a las 10 a 13 semanas de gestación en 6000 nacimientos por año. Antes de la introducción del screening del primer trimestre, sólo 2 de 11 fetos con síndrome de Down fueron diagnosticados prenatalmente, en esa época se les ofrecía realizarse una amniocentesis a las mujeres mayores de 35 años. Luego de implementar la medición de la translucencia nucal, ésta se llevó a cabo en el 3.6% de los embarazos y los cuatro fetos anormales fueron detectados prenatalmente.5

Taiple y colaboradores en en el periodo 1993 - 2000 en 2 centros de control prenatal en Alemania estudiaron la translucencia nucal como un potencial marcador para defectos cromosómicos usando la ecografía transvaginal. Ellos examinaron más de 10,000 embarazadas entre las 10 y 16 semanas de gestación. El aumento en la medición de la translucencia nucal se detectó en el 0.8% de los fetos. La sensibilidad fue del 66%.11

Orlandi y colaboradores en Inglaterra en el año 1993 realizaron un estudio prospectivo en el que presentaron los datos estadísticos del screening del primer trimestre para aneuploidías fetales utilizando una combinación de marcadores en suero materno y la translucencia nucal. Por sí sola, la medición de la translucencia nucal detectó un 57% de los casos de aneuploidías. Luego de realizar una distribución por edad de los recién nacidos, con una tasa de falsos positivos del 5%, la detección de síndrome de Down fue del 61% para los marcadores en suero materno sólo, del 73% para la translucencia nucal sola y del 87% para los dos métodos juntos. Estos datos sugieren que la combinación de una evaluación bioquímica y

ecográfica para anomalías cromosómicas en el primer trimestre del embarazo nos aporta una detección que supera la capacidad de los protocolos de screening del segundo trimestre.¹¹

En Venezuela se realizó un estudio prospectivo en el que se evaluó la utilidad del cribado sérico materno entre las 15 y 20 semanas de gestación para detectar aneuploidías fetales y determinar la tasa de falso positivos. Se tomaron muestras de sangre de 1.062 mujeres entre 15 y 20 semanas de gestación. Se determinaron las concentraciones séricas de alfafetoproteína, fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana y el estriol no conjugado. Se establecieron las medianas para cada semana de gestación a partir de 200 embarazos simples cromosómicamente normales. Se calculó el riesgo para el segundo trimestre del embarazo usando la edad materna y diferentes combinaciones de alfafetoproteína, gonadotropina y estriol. Se consideraron como positivos los resultados del cribado calculados por la relación de verosimilitud que eran iguales o mayores a 1:270. Si la edad gestacional era confirmada por ultrasonido, se ofrecía asesoramiento genético y amniocentesis. Se detectaron diez anomalías cromosómicas fetales con el cribado sérico materno. El tamaño de la muestra no permitió estimar una tasa de detección correcta, pero se encontró una tasa de falsos positivos de 6,5%. Esta tasa de falsos positivos tiene aplicación clínica. A un índice de corte de 1:270, los mejores resultados del cribado sérico materno fueron obtenidos usando la combinación de los tres marcadores bioquímicos analizados. Estos resultados confirman la eficacia del cribado sérico materno para las anomalías cromosómicas fetales con una tasa de falsos positivos baja. Y se determinó que la medición de alfafetoproteína, gonadotropina y estriol es una prueba prenatal efectiva. ⁸

La mayoría de los elementos estándar de atención prenatal son relativamente sencillos y fáciles para los pacientes a entender y aceptar, pero la detección y diagnóstico de anomalías cromosómicas sigue siendo confuso, emocionalmente cargado y de riesgos inciertos. El método más comúnmente utilizado para la prueba de diagnóstico genético es la amniocentesis, pero la tasa de pérdida fetal espontánea en relación con la amniocentesis es en promedio de aproximadamente una de cada 200 procedimientos. Debido a este riesgo, el suero analizado y las pruebas de screening se han convertido en un importante, no invasivo primer paso en la detección de pacientes en riesgo de anomalías congénitas. ^{5,26}

A pesar de que el riesgo para trisomía 21 aumenta con la edad materna, se estima que el 75 por ciento de los fetos afectados son nacidos de madres menores de 35 años. Debido a este riesgo, es importante proporcionar a las mujeres embarazadas que son menores de 35 años el cribado sérico.²⁵

En el Hospital Roosevelt se cuenta con unidad de cuidados prenatales en el que se propone una atención integral de la paciente embarazada

En el año 2007 se valoraron 10,320 pacientes en el Hospital Roosevelt, no se tienen estadísticas de la edad gestacional en la que asisten las pacientes. sin embargo mientras que en países desarrollados el triple marcador se realiza de rutina a todas la mujeres embarazadas, en nuestro hospital se limita el screening a un número menor de pacientes que presentan algún riesgo de malformaciones genéticas por antecedentes familiares y se realiza únicamente a las pacientes que asisten a la clínica de genética.

III. **OBJETIVO**

Analizar la asociación de la alteración del estriol, gonadotropina y alfafetoproteína, con el desarrollo de complicaciones obstétricas.

IV. ANTECEDENTES

El diagnóstico prenatal es todo evento, técnica o herramienta de diagnóstico, sea clínica, imagenológica o bioquímica, que se aplica durante la vida embrionaria-fetal y nos permite conocer el estado de salud del producto, descubrir un defecto congénito y poder dirigir mejor el manejo en los casos de enfermedad o alteración fetal.²⁵

Los defectos congénitos son anomalías del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular del feto. Para el manejo adecuado del binomio madre-feto, es necesaria la colaboración de médicos ginecoobstetras, perinatólogos, genetistas, psicólogos y otros especialistas, con áreas acordes al defecto congénito de que se trate.²

Toda condición presente al momento de nacer, en forma notoria o latente, que interfiera con el proceso de adaptación a la vida extrauterina, causando la muerte u ocasionando en el sujeto alteraciones biológicas, psicológicas y/o sociales que condicionan su calidad de vida, incluyendo la discapacidad, es considerada como defecto al nacimiento. Los defectos congénitos son responsables directos o indirectos de una alta proporción de muertes perinatales e infantiles y dejan secuelas severas como invalidez y/o subnormalidad mental o sensorial, con la consiguiente repercusión emocional y económica sobre la familia y la sociedad. Por ello es muy grande la importancia de identificar las personas con factores de riesgo genético, orientar la aplicación correcta del diagnóstico prenatal y establecer estrategias e incluso programas que respondan a las necesidades de la pareja y la familia, facilitando la atención multidisciplinaria e integral.³

El diagnóstico y tratamiento prenatal iniciaron con la amniocentesis, que en 1882, se utilizaba para aliviar el polihidramnios. Durante la época de los 50's la amniocentesis se empleó para detectar sensibilización al Rh. Numerosos descubrimientos genéticos a finales de los 50's y principios de los 60's incluyeron la determinación del sexo fetal por medio de análisis de cromatina. El éxito en los cultivos y determinación del cariotipo en las células amnióticas permitió la detección de la primera anomalía cromosómica y del primer error del metabolismo antes del nacimiento. Finalmente, Caspersson en 1971 introdujo el bandaje para detección estructural cromosómica y las anomalías cromosómicas que son el inicio del diagnóstico prenatal como lo conocemos actualmente.^{4,8}

En 1968 se realizó el primer diagnóstico de un feto con síndrome de Down, en 1972 se estableció la relación entre la alfa-fetoproteína y los defectos de tubo neural, y al final de la década de los 80's se empezaron a establecer

diversos marcadores bioquímicos de trastornos genéticos. Las técnicas de diagnóstico prenatal invasivo, tales como la amniocentesis, fueron desarrolladas inicialmente en la época de los 60's, previo al uso de una guía por ultrasonido, que apareció como herramienta del gineco obstetra casi una década después, lo cual permitió minimizar el riesgo para el binomio, y con ello, propició su generalización.²⁵

La prevalencia de anomalías cromosómicas reconocidas clínicamente en las pérdidas tempranas del embarazo ocurren aproximadamente en 50%, las aneuploidias fetales contribuyen con 6 al 11% de las muertes intrauterinas y muertes neonatales, y las anomalías cromosómicas que son compatibles con la vida, ocurren en el 0.65% de éstos y causan morbilidad significativa de los recién nacidos. Se han establecido programas para la detección y escrutinio de la trisomías autosómicas más frecuentes, como síndrome de Down (trisomía 21), con una utilidad clínica comprobada.²³

El síndrome de Down es una trisomía autosómica, que ocurre primariamente como una no-disyunción en la meiosis, problema que se incrementa con la edad de la madre. La amniocentesis para el diagnóstico de certeza se realiza a las mujeres cuyo riesgo así lo amerite, de acuerdo a los resultados de sus pruebas de tamizaje (incluida la edad materna). Sin embargo, solamente el 12.9% de los niños con trisomía 21 se identifican en las mujeres de este grupo de edad. A mediados de los años 80's, no existían maneras de identificar a la mujer joven con riesgo a tener hijos con síndrome de Down, en estos años se inicio el escrutinio de este grupo de mujeres con la toma de Alfa Feto Proteína (AFP) en suero materno, las investigaciones observaron que los múltiplos de la media se encontraban 0.7 o menor de lo normal, posterior a este hallazgo se descubrió que los niveles de gonadotropina coriónica humana, fracción beta (GCH) se encontraban elevados (por encima de 2.04 múltiplos de la media) y el estriol no conjugado, bajo (0.79 o menos múltiplos de la media) en los embarazos con fetos con trisomía 21.^{23,25}

Los riesgos relativos derivados de la toma de estos marcadores séricos se utilizan para modificar el riesgo relacionado únicamente por la edad. En los últimos años se ha agregado un cuarto escrutinio, que se aplica cuando el triple marcador resulta positivo: la inhibina A, con lo cual se integra el llamado cuádruple marcador.¹⁸

El escrutinio con marcadores séricos maternos es un método no invasivo de obtener información al respecto del desarrollo fetal que puede ser usado en el embarazo temprano. El escrutinio con el triple marcador identifica aproximadamente el 60% de los embarazos con fetos con síndrome de Down, en las mujeres con menos de 35 años de edad. En mujeres de más

de 35 años de edad identifica el 75% de las mujeres con esta complicación así como otras aneuploidias.²⁵

Además de la utilización de los marcadores séricos para problemas cromosómicos es útil para identificar el riesgo fetal a otras malformaciones estructurales. El escrutinio debe ser voluntario. Un resultado negativo o normal, no asegura que el recién nacido no va a tener ningún defecto al nacimiento. Así mismo, un resultado positivo, no es diagnóstico de una anomalía, sino más bien, nos indica que la paciente tiene un riesgo mayor, por lo que requiere completar su estudio con ultrasonografía de segundo nivel y confirmarlo mediante un procedimiento invasivo.^{8,9}

Los resultados de las sustancias del triple marcador se reportan como múltiplos de la media. Y se ven influenciados por varias circunstancias, como lo son, edad de la paciente, edad del embarazo calculada por FUM y ultrasonido, número de gestaciones y partos, fecha de la última menstruación, peso de la paciente, estatura, grupo étnico, si es fumadora o no, si es un embarazo por fertilización in vitro, diabetes mellitas I o II, Fecha en que se tomaron los marcadores, o si es un embarazo gemelar, lo cual requiere la interpretación precisa y un sistema de validación de resultados para que puedan ser utilizados en la clínica como marcadores de riesgo fetal a problemas durante el embarazo.^{1,8}

RESULTADO QUE INDICAN SOSPECHA CLÍNICA

Elevación de la AFP por encima de 2.5 Múltiplos de la Media (MoM)

Defectos estructurales fetales:

- a) Defectos del tubo neural,
- b) Defectos de la pared abdominal (gastrosquisis y/o onfalocele)

Problemas relacionados al embarazo:

1. Hipertensión arterial asociada al embarazo.
2. Pérdida fetal.
3. Parto pretermino.
4. Restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU)
5. Muerte intrauterina.
6. Oligohidramnios
7. Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI)

Disminución de la AFP (< 0.5 MoM)

1. Síndrome de Down (trisomía 21)
2. Trisomía 13
3. Trisomía 18.
4. Mosaico para síndrome de Turner.
5. Triploidias

Elevación de GCH (> 2.5 MoM):

1. Hipertensión arterial asociada al embarazo.
2. Pérdida fetal.
3. Parto pretérmino.
4. Trisomía 21

Disminución del estriol no conjugado (menor a 0.5 MoM)

1. Pérdida fetal.
2. Hipertensión inducida por el embarazo.
3. RCIU
4. Muerte fetal
5. DPPNI

Niveles bajos de AFP (< 0.5 MoM), estriol no conjugado bajo (< 0.5 MoM) y niveles elevados de GCH fracción beta (> 2.5 MoM)

1. Síndrome de Down

Niveles bajos de AFP (< 0.5 MoM), niveles bajos de GCH (< 0.5 MoM) y niveles bajos de estriol no conjugado (< 0.5 MoM)

1. Trisomía 18

AFP elevada (> 2.5 MoM) y GCH elevada (> 2.5):

1. Aborto.
2. Parto Pretérmino
3. RCIU
4. Muerte intrauterina
5. DPPNI

AFP elevada (> 2.5 MoM) y estriol no conjugado bajo (< 0.5 MoM)

1. Pérdida fetal temprana
2. Muerte intrauterina
3. RCIU

GCH alta (> 2.5MoM) y estriol no conjugado bajo (< 0.5MoM)

1. Hipertensión inducida por el embarazo
2. Perdida fetal temprana
3. RCIU
4. Muerte intrauterina.

AFP elevada (> 2.5 Mom), GCH < 2.5 MoM y estriol no conjugado bajo (< 0.5MoM)

1. Perdida fetal temprana
2. RCIU
3. Muerte fetal.

Causes of Depressed Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Levels	Interpreting Triple Analyte Screening Results			
Gestational age younger than expected Chromosomal trisomies Hydatidiform mole Fetal demise Increased maternal weight	Anomaly	AFP	hCG	uE ³
	NTDs	Increased	Normal	Normal
	Trisomy 21	Decreased	Increased	Decreased
	Trisomy 18	Decreased	Decreased	Decreased
	NTDs = neural tube defects; AFP = alpha-fetoprotein; hCG = human chorionic gonadotropin; uE ³ = unconjugated estriol. Information from Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Williams Obstetrics. Williams Obstetricia. 20th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange, 1997.			

Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, el screening prenatal se ha convertido en estándar en la atención prenatal para ofrecer pruebas de detección de defectos del tubo neural y anomalías genéticas. 24,26, Se han producido algunos cambios en el método recomendado para diagnóstico prenatal en los últimos años, y la investigación para mejorar las tasas de detección con mejores combinaciones de marcadores en suero materno está en curso. Los problemas que enfrentan los médicos son la sensibilidad y la especificidad del marcador en múltiples combinaciones. 13, 14, El marcador en uso en la mayoría de las áreas son alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana y estriol no conjugado.1, 2, 11, 12, 13,23, 25

Se conoce que la edad materna avanzada mayor de 35 años predispone a la no disyunción cromosómica y por tal motivo se asocia al nacimiento de niños con cromosomopatías (particularmente trisomías 21, 18 y 13). Antes de la década de los 80', ésta era la base para ofrecer técnicas invasivas de diagnóstico prenatal en una gestante de edad materna avanzada. Paradójicamente, el 80% de los niños con Síndrome de Down nacen de mujeres menores de 35 años, por lo que usando sólo la edad de la mujer como único factor de riesgo para aneuploidías fetales solamente se detectaba el 20% de las mismas.25

Por lo tanto, fue necesario conseguir otros factores de riesgo para aumentar la tasa de detección sobre todo en mujeres menores de 35 años. No es sino a partir de 1984, cuando se observa que los niveles séricos maternos de alfafetoproteína (AFP) en el segundo trimestre de la gestación estaban disminuidos en casi un 25% en embarazos portadores de trisomía 21 con respecto a embarazos no afectados por este trastorno.1

Esta medición junto con el riesgo que proporciona la edad materna permitió incrementar la tasa de detección en un 20% en mujeres de este grupo de edad (<35 años y sin ningún riesgo a priori para anomalías cromosómicas fetales). Posteriormente, grandes estudios retrospectivos y prospectivos han comprobado que en gestaciones con productos afectados por trisomía 21 los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana (hCG) en suero materno estaban aumentados al menos dos veces más que el nivel alcanzado en aquellas pacientes no afectadas, y que los niveles séricos maternos de estriol no conjugado (uE_3) mostraban una disminución de un 25% en este tipo de trastorno fetal.2-6 Desde entonces, la medición de estos tres analitos (AFP, uE_3 y hCG en sus distintas fracciones), está ampliamente consolidada a nivel clínico, permitiendo alcanzar una tasa de detección del 60-70% con una tasa de falsos positivos del 5%. 2,11,12,13, ,23, ,25

Pandya y asociados han reportado el uso de la translucencia nucal para screening de aneuploidías a las 10 a 13 semanas de gestación en dos centros obstétricos que tienen 6000 nacimientos por año.10-12 Antes de la introducción del screening del primer trimestre, sólo 2 de 11 fetos con síndrome de Down fueron diagnosticados prenatalmente (en esa época se les ofrecía realizarse una amniocentesis a las mujeres mayores de 35 años). Luego de implementar la medición de la translucencia nucal, ésta se llevó a cabo en el 3.6% de los embarazos y los cuatro fetos anormales fueron detectados prenatalmente.5

V. MATERIAL Y METODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO: descriptivo, se describió las complicaciones obstétricas que presentaron las pacientes que tuvieron alteraciones en las pruebas de estriol, gonadotropina y alfafetoproteína en las pacientes que consultaron a la consulta externa del departamento de Gineco-obstetricia del Hospital Roosevelt en el periodo de enero a diciembre 2009.

5.2 POBLACION:

Pacientes que asistieron a control prenatales la consulta externa del departamento de Gineco-Obstetricia durante el segundo trimestre de gestación.

5.3 SUJETO DE ESTUDIO:

Pacientes que asistieron a control prenatal que se les realizó el triple marcador bioquímico durante el segundo trimestre de gestación para valorar las complicaciones obstétricas.

5.4 MUESTRA

En el año 2007 se evaluaron a 10,320 pacientes en la consulta externa del Hospital Roosevelt, se estima que el 30% de ellas se encontraban en el segundo trimestre de gestación, por lo que aproximadamente se evaluarán 696 pacientes en el periodo de estudio.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes que asistieron a control prenatal del Hospital Roosevelt que:

- a. Presentaron alteración del triple test.
- b. Presentaron complicación obstétrica
- c. Cursaron el segundo trimestre de gestación.

5.6 CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que asistieron a control prenatal del Hospital Roosevelt que:

- a. Pacientes que consultaron con complicaciones obstétricas previas a la toma de muestra.
- b. Pacientes que cursaban el primer y tercer trimestre de gestación

5.7 METODOLOGÍA;

Se les realizó el triple test a todas las pacientes que cursaron el segundo trimestre de gestación.

Se compararon los valores con tablas establecidas que se colocaron en control prenatal.

Las alteradas, se corroboró con ultrasonido de tercer nivel para buscar anomalías fetales y se dio seguimiento al caso hasta el nacimiento del bebe.

5.8 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

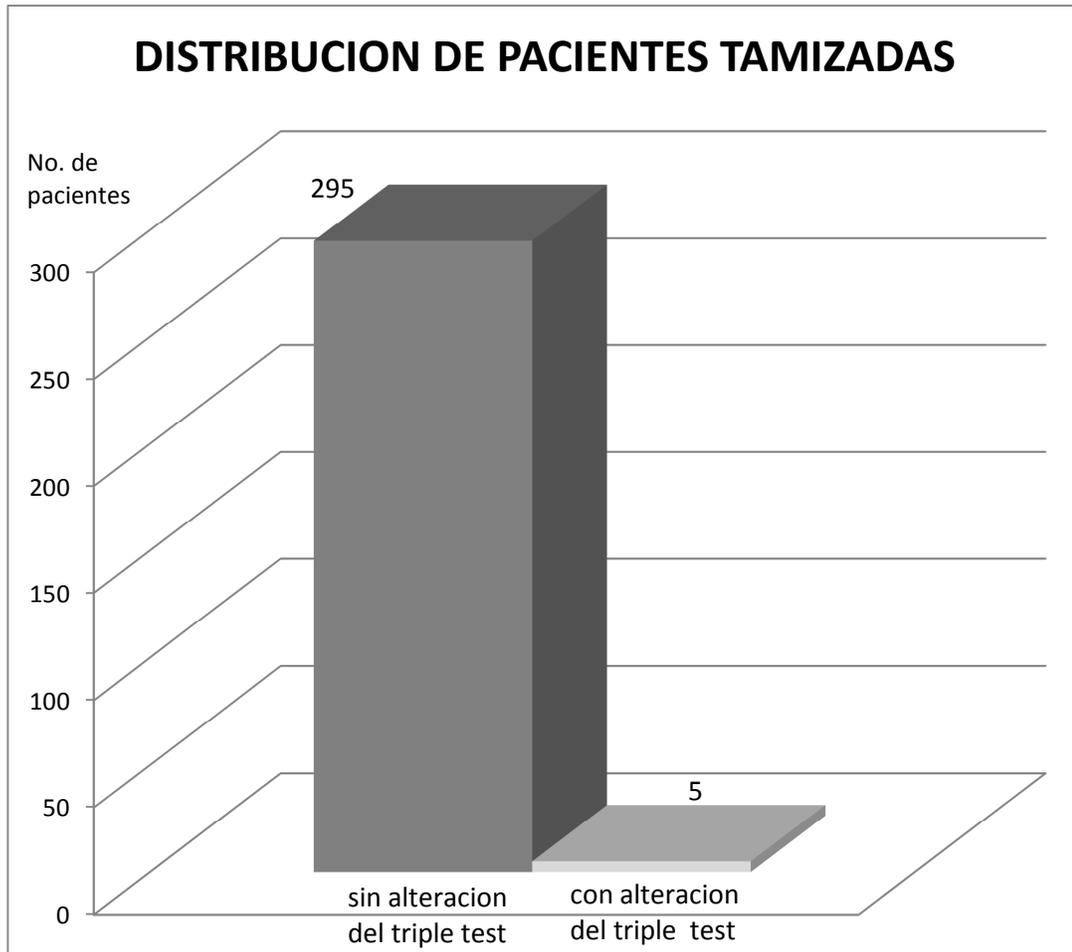
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
HCG	Es una glucoproteína, en su estructura contiene aproximadamente 30% de carbohidratos ; formada por dos cadenas alfa y beta con un peso molecular de 36,700 daltons, su punto isoeléctrico es de 4.5, vale la pena mencionar que su subunidad o cadena alfa (14,500 daltons y 92	SEMANAS DE EMBARAZO RANGO mIU/ml. <u>3 -4</u> 9 -130 <u>4 - 5</u> 75 - 2,600 <u>5 -6</u> 850 -20,800 <u>6 - 7</u> 4,000 - 100,200 <u>7 - 12</u> 11,500 - 289,000 <u>12 -16</u> 18,300 - 137,000 <u>16 -29</u>	Cuantitativa	De razon	mUI/l

	aminoácidos)	1,400 – 53,000 <u>29 –41</u> 940 – 60,000			
ESTRI- OL	Hormona que refleja el grado de funcionalidad placentario	inicio de la gestación= < 10 µg/100 ml término de la gestación= <60 µg/100 ml	Cuantitati va	De razon	µg/100 ml
ALFA- FETOP ROTEI NA	La alfafetoproteín a es una proteína oncogenética descubierta por <i>Bestrard y Czar</i> en 1956, que es producida en el hígado fetal que puede detectarse en el suero materno.	Valores mayores o menores 2- 2,5 veces la mediana normal.	Cuantitati va	De razon	la mediana de los valores de la població n a investiga r
COM- PLICA. CIONE S OBSTE TRICAS	Factores de riesgo o patologías que pongan en peligro el bienestar materno o fetal	Con riesgo Sin riesgo	Cualitativ a		Alteració n del estreiol, alfafetop roteina y gonadotr opina según los valores estableci dos.

VI. RESULTADOS

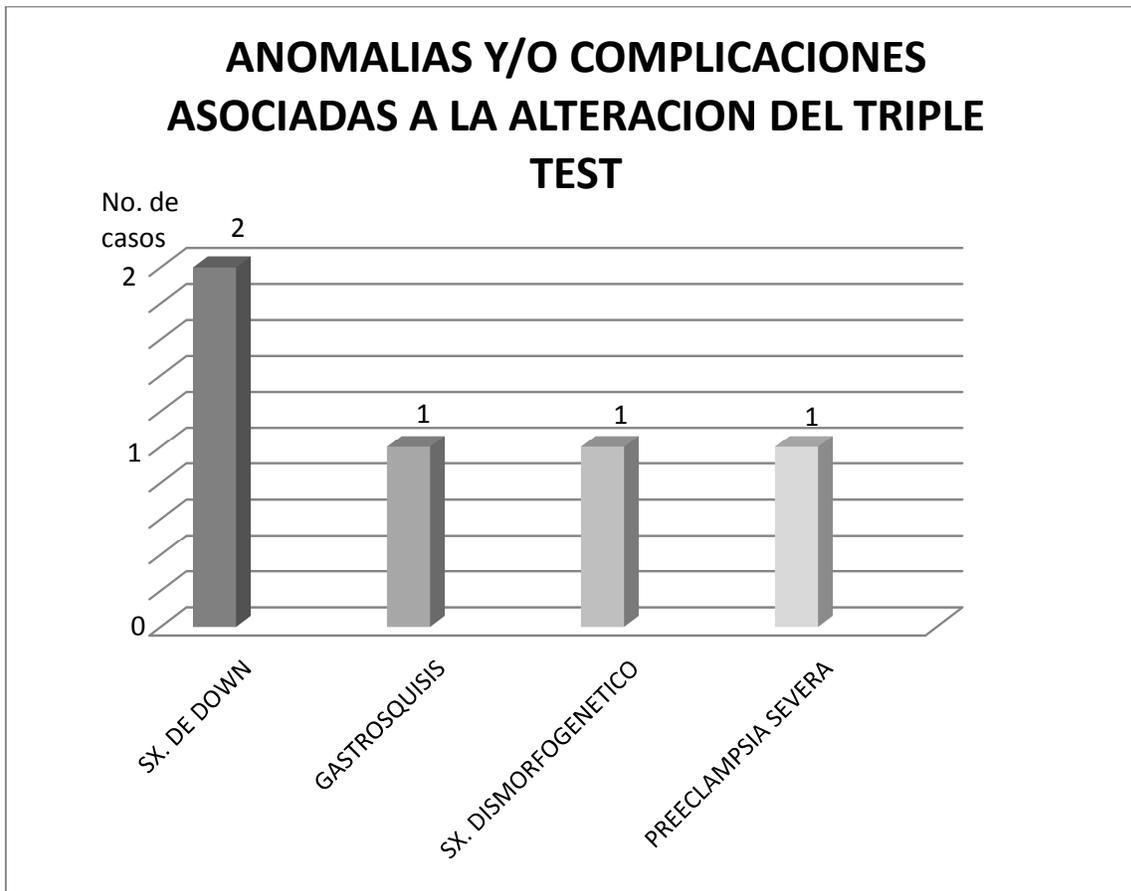
- 6.1 Sensibilidad de 80% para encontrar anomalías fetales en el segundo trimestre en pacientes que no presentan factores de riesgo, asociado a una especificidad del 99%.
- 6.2 La probabilidad de encontrar anomalías fetales en pacientes con alteración del triple test es del 80% (valor predictivo positivo)
- 6.3 La probabilidad de no encontrar anomalías en pacientes que no alteraron el triple test es del 99.7% (valor predictivo negativo)
- 6.4 Se tamizaron 300 pacientes sin factores de riesgo de la consulta externa con el triple marcador.
- 6.5 De las 300 pacientes tamizadas se encontraron 1.6 % casos asociados con complicaciones obstétricas y/o anomalías fetales.
- 6.6 40% de las pacientes con triple test alterado presentaron fetos con síndrome de Down y ambas pacientes eran mayores de 35 años.
- 6.7 20% paciente con triple test alterado presento feto con síndrome dismorfo genético.
- 6.8 20% paciente con triple test alterado presento feto con gastrosquisis.
- 6.9 20 % paciente con alteración del triple test presento hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia severa) en el tercer trimestre de la gestación.
- 6.10 La alfafetoproteína y la gonadotropina fueron los marcadores que con mayor frecuencia se alteraron en las pacientes que tenían fetos con síndrome de Down.

GRAFICA No. 1



Se tamizó un total de 300 pacientes, el 98.33% (295 pacientes) no presentó alteración del triple test, sin embargo 5 pacientes presentaron alteración de dicha prueba que representa el 1.66% de las pacientes evaluadas.

GRAFICA No.2



De las 5 pacientes que presentaron anomalías y/o complicaciones asociadas con la alteración del triple test, 2 de ellas presentaron fetos con Síndrome de Down, 1 feto con gastroquisis, 1 feto con síndrome dismorfo genético y una paciente presentó preeclampsia severa en el tercer trimestre de gestación.

CUADRO No. 1

MARCADORES DEL TRIPLE TEST QUE SE ALTERARON Y SE ASOCIARON A LAS PATOLOGÍAS PRESENTADAS

NO. DE PACIENTES	ALFAPETOPROTEINA	GONADOTROPINA	ESTRIOL
Pte No. 1 Sx. de Down	disminuida	aumentada	normal
Pte No. 2 Sx. de Down	disminuida	aumentada	normal
Pte No. 3 gastrosquisis	disminuida	normal	normal
Pte No. 4 Sx. Dismorfogenetico	disminuida	disminuida	normal
Pte No.3 Preeclampsia severa	normal	normal	disminuida

De las 5 pacientes que presentaron alteración del triple test, la alfafetoproteína se altero con mayor frecuencia, en 4 de las paciente, la gonadotropina fracción libre se altero en 3 pacientes y el estriol se altero en 1 de las pacientes.

VII. DISCUSION Y ANALISIS

La prueba presento una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99 % para la detección de anomalías fetales, con un valor predictivo positivo de 80% y un valor predictivo negativo de 99.7%. por lo que la prueba de triple marcador es una herramienta útil para determinar la probabilidad de presentar anomalías fetales durante el segundo trimestre de gestación

De las 300 pacientes tamizadas, 1.6 % de ellas presentaron alteración en el triple test asociado a anomalías fetales, esta cifra se compara con las cifras mundiales en los que se observan que la incidencia de anomalías fetales que varía entre el 1 y el 2 % por cada 1000 nacidos vivos.

Es de importancia recordar que el 80% de los casos de fetos con síndrome de Down provienen de madre mayores de 35 años, y en las 2 madres de este estudio que presentaron fetos con síndrome de Down, una de ellas tenía 36 años y la otra 38 años, con lo que se puede concluir que el triple marcador es una prueba eficaz, poco invasiva y relativamente económica para poder determinar si las pacientes tiene la probabilidad de presentar anomalías fetales y/o complicaciones obstétricas, siempre y cuando se utilicen estudios complementarios, como el ultrasonido de tercer nivel, biopsia de vellosidades corionicas o amniocentesis para poder determinar anomalías cromosómicas, así como la vigilancia estricta de estas pacientes.

En las 2 pacientes que presentaron fetos con síndrome de Down, se encontró aumento de la gonadotropina coriónica humana según la media para la población estudiada, así como se observo disminución de los niveles de alfafetoproteína según la media para la población estudiada, esta se encontraba en 0.4 y 0.3 respectivamente para cada paciente.

La paciente que presento feto con gastrosquisis se encontró disminución de los niveles de alfafetoproteina únicamente, el estriol y la HCG se encontraron normales.

La paciente que presento feto con síndrome dismorfogenetico, se encontró feto con labio leporino, orejas de inserción baja y micrognatia, en el triple test de esta paciente se encontró disminución de la alfafetoproteina y de hCG; el estriol se encontró normal.

En la paciente que presento preeclampsia severa en el tercer trimestre, se encontró niveles bajos de estradiol (6 ng/ml). Los niveles de hCG y alfafetoproteina se encontraron normales.

7.1 CONCLUSIONES

- 7.1.1 El triple marcador es una herramienta útil para determinar la probabilidad de una paciente de presentar feto con anomalías fetales.
- 7.1.2 A pesar de estar descrito en varios artículos, en este estudio solo se observó un 20 % complicaciones obstétricas en las pacientes que presentaron alteración del triple marcador, se observaron en su mayoría anomalías fetales, por lo que se recomienda realizar estudios más extensos para valorar complicaciones obstétricas solamente.
- 7.1.3 El triple marcados tiene un alto porcentaje de sensibilidad para el diagnóstico de anomalías fetales, sin embargo se sugiere aunar otras pruebas como ultrasonido de alto nivel, biopsia de vellosidades coriales y células de líquido amniótico.
- 7.1.4 Es importante realizar este estudio especialmente a la población de alto riesgo, ya que las anomalías fetales son multifactoriales y pueden ocurrir tanto por anomalías genéticas como por factores externos.

VIII. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Biagiotti R. "First trimester screening for down's syndrome using maternal serum papp-a and free beta-hcg in combination with fetal nuchal translucency .thickness. br j" obstet gynaecol. 1998 aug;105(8):917-920. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
2. Burton bk "A prospective trial of prenatal screening for down syndrome by means of maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol"., prins gs, verp ms.am j obstet gynecol 1993;169:526-30. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
3. Christopher graves "maternal serum triple analyte screening in pregnancy" j, m.d., and karl e. miller, m.d. university of tennessee college of medicine (memphis)--chattanooga unit, chattanooga, tennessee angela d. sellers, m.d., baxley, georgia american family physician march 1, 2002 pp 104-108. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
4. Colins.g "Benacerraf sonographic diagnosis of down sindrome in the second trimester". j obstet gynecol. obstet gynecol 1995 sep 1;153(1):49-52. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08)
5. Cuckle hs, "Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for down syndrome". cuckle hs, wald nj, lindenbaum rh. lancet 1994;1:926-9. lancet 1994; 1:926-9. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
6. Fernández -Novoa "Prevención y diagnóstico prenatal de las enfermedades genéticas".mc garcía, mt vargas de los monteros unidad de genética. dpto. anatomía patológica. h.u. virgen macarena. sevilla. vox pediatria, 7,1 (110-113), 1999. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
7. Gerulewicz- Vannini "Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas" al embarazo" donatella, édgar hernández-andrade. perinatol reprod hum 2005; 19: 106-117. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).

8. Haddow je "Prenatal screening for down's syndrome with use of maternal serum markers"., palomaki ge, knight gj, williams j, pulkkinen a, canick ja et al.n engl j med 1992; 327: 588-593. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
9. Ileana b. "Biochemical serum markers for down syndrome screening" baluja-conde, maya r. rodríguez-lópez, orlando zulueta-rodríguez, bertha ruiz-escandón, senia bermúdez-velásquez. rev biomed 2005; 16:259-271. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
10. Jacob a."Afp, hcg, fe3 & antenatal screening the double or triple analyte screen - a choice of antenatal screening". canick medlabs technical bulletins vol.1, no.15 june 2001. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
11. **Jenn J.** "Urine free beta-hcg and total estriol for down syndrome screening during the second trimester in an asian population".**hsu, md, te y. hsu, md, t'sang t. hsieh, md, yung k. soong, md, fon j. hsieh, md and kevin spencer, frsc** obstetrics & gynecology 1999;94:107-111 1999. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
12. kellner lh "Triple marker (alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus alpha-fetoprotein plus free-beta subunit in second-trimester maternal serum screening for fetal down syndrome: a prospective comparison study"., weiner z, weiss rr, neuer m, martin mm, mueenuddin m, et al.am j obstet gynecol 1995;173:1306-9. . www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
13. Len leshin "Prenatal screening for down syndrome", md, faap. **the johns hopkins university press.1998-2002, 2007.** www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
14. MacDonald ml "sensitivity and specificity of screening for down syndrome with alpha-fetoprotein, hcg, unconjugated estriol, and maternal age" ., wagner rm, slotnick rn. obstet gynecol 1991;77:63-8. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
15. Manuela Herrera Martínez "Utilidad de la alfa feto proteina en la determinación del riesgo de embarazos portadores de síndrome de down" dra. bárbara marcelo díaz, dra. victoria pascual rodríguez. instituto

- superior de ciencias médicas de villa clara, cuba.revista cubana de genética humana volumen 2, número 2. 2000. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08)
16. Marisol Soto, "Cribado prenatal sérico materno para la detección de anomalías cromosómicas fetales: importancia clínica de la tasa de falsos positivos". trina padrón, alisandra morales, dameiro villalobos , alicia rojas de atencio , minolfa prieto y maría c. martínez. invest. clín v.44 n.3 maracaibo set. 2003. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
 17. Merkatz ir "an association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities", nitowsky hm, macri jn, johnson we. am j obstet gynecol 1994;148:886-94. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
 18. **Naomi weintrob** "Low **estriol** levels in the maternal triple-marker screen as a predictor of isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by a new mutation in the tpit gene". **md, jacques drouin, phd, sophie vallette-kasic, md, phd, ellen taub, msc, daphna marom, md, yael lebenthal, md, gil klinger, md, efrat bron-harlev, md and mordechai shohat, md** rev. pediatrics vol. 117 no. 2 february 2006, pp. 322-327. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
 19. Paula Ederra "Screenig pre-natal de cromosopatías (primer trimestre) determinaciones bioquímicas: papp-a y beta libre. dra. paula ederra / jefe departamento de biología molecular rev biomed 2002; 11:2-5. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
 20. Pilar Salas-Chaves "Utilidad de la alfa-fetoproteína en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural y anomalías cromosómicas". sara rodríguez-aguilar, lowella cunningham lucas, isabel castro-volio. rev biomed 2003; 14:5-10. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08)
 21. Roberto Salazar "Especificidad de marcadores bioquímicos del segundo trimestre de embarazo". López, Ana lidia Ibarra gallardo, Manuel iduma meléndrez, rosario leyva bojórquez. ginecol obstet mex 2007;75(10):608-14. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
 22. Simpson jolt "Genetic counseling". el in:, , elias s, eds. essentials of prenatal diagnosis.new york: churchill livingstone, 1993:3-13. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
 23. Spencer kl "Nicolaiide fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromo somal in first trimester of pregnancy". bmj, spencer k. obstet

- gynecol 1992 apr 4;304(6831):867-869. . www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
24. Spencer kl. "A screening program for trisomy 21 al 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-a". ultrasound obstet gynecol. 1999 apr;13(4):231-237. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
25. Wenstrom kd "Alfa-fetoproteína, beta-gonadotropina coriónica humana, y la inhibina a para producir los mejores resultados en pruebas de detección de síndrome de down feta"l", owen j, chu dc, boots l. am j obstet gynecol 1997;177:987-91. am j obstet gynecol 1997; 177:987-91. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).
26. Yankowitz j "Differences in practice patterns between obstetricians and family physicians: use of serum screening". am j obstet, howser dm, ely jw. thc johns hopkins university press.1996;174:1361-5. www.nhm.medpub.gov. (12-5-08).

IX. ANEXOS

ANEXO No. 1

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

1. NOMBRE DE PACIENTE: _____

2. No. DE REGISTRO: _____

3. TRIPLE TEST ALTERADO

3.1 ESTRIOL _____

VALOR: _____

3.2 GONADOTROPINA _____

VALOR: _____

3.3 ALFAFETOPROTEINA _____

VALOR: _____

4. TIPO DE COMPLICACION OBSTETRICA:

Anexo N. 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

**UTILIDAD DE EL ESTRIOL, GONADOTROPINA Y ALFAFETOPROTEINA PARA
VALORAR EL RIESGO DE COMPLICACIONES OBSTETRICAS, GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA, HOSPITAL ROOSEVELT 2009**

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (Nombre del investigador) _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha

Firma del participante

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“UTILIDAD DE EL ESTRIOL, GONADOTROPINA Y ALFAFETOPROTEINA PARA VALORAR EL RIESGO DE COMPLICACIONES OBSTETRICAS, GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA, HOSPITAL ROOSEVELT 2009”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.