

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**“VALOR PREDICTIVO DE LA ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA,
EN EMBARAZADAS CON FACTORES DE RIESGO DE
DESARROLLAR ANOMALÍAS FETALES DEL TUBO NEURAL”**

ERWIN FERNANDO ALFREDO TEYUL YAT

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Enero 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

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:

El Doctor: Erwin Fernando Alfredo Teyul Yat

Carné Universitario No.: 100021355

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis **“Valor predictivo de la alfafetoproteína sérica, en embarazadas con factores de riesgo de desarrollar anomalías fetales del tubo neural”**

Que fue asesorado: Dr. Erik Alejandro Calderón Barraza

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 enero 2015.

Guatemala, 24 de octubre de 2014

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

/lamo

Guatemala, 14 de Agosto de 2014

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Coordinador Específico Programa de Postgrados
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

VALOR PREDICTIVO DE LA ALFAFETOPORTEÍNA SÉRICA, EN EMBARAZADAS CON FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLAR ANOMALÍAS FETALES DEL TUBO NEURAL.

Realizado por el estudiante Erwin Fernando Alfredo Teyul Yat, de la Maestría de 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,



Erik Calderón Barraza
Ginecología y Obstetricia
Col. 12,023

Dr. Erik Alejandro Calderón Barraza.
Jefe de Servicio
Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt
ASESOR

Guatemala, 14 de Agosto de 2014

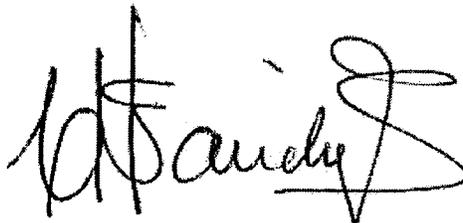
Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay
Docente Responsable
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Aguirre:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado VALOR PREDICTIVO DE LA ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA, EN EMBARAZADAS CON FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLAR ANOMALÍAS FETALES DEL TUBO NEURAL, el cual corresponde al estudiante Erwin Fernando Alfredo Teyul Yat, de la Maestría en Ginecología y Obstetricia, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Roldas MSc
REVISOR
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt

INDICE:

◆ Resumen	i
I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
III. Objetivos	14
IV. Material y Métodos	15
V. Resultados	24
VI. Discusión y análisis	35
VII. Referencias Bibliográficas	40
VIII. Anexos	46
IX. Permiso de autor	48

INDICE DE TABLAS:

Tabla No. I	26
Tabla No. II	26
Tabla No. III	27
Tabla No. IV	27
Tabla No. V	28
Tabla No. VI	28
Tabla No. VII	29
Tabla No. VIII	30
Tabla No. IX	30
Tabla No. X	31
Tabla No. XI	31
Tabla No. XII	32
Tabla No. XIII	33
Tabla No. XIV	34

RESUMEN

La determinación de marcadores séricos maternos en el control prenatal representa en la actualidad una práctica rutinaria sobre todo en pacientes que presentan factores de riesgo, ya que dichas pruebas no es factible realizarlas en la población general. Uno de los marcadores más utilizados es la medición de alfafetoproteína, ya que estudios revelan que es un marcador muy específico de defectos estructurales congénitos y esto conlleva un desenlace perinatal adverso.

Objetivo: Determinar la utilidad de la medición de Alfafetoproteína en mujeres embarazadas con factores de riesgo, para detectar anomalías fetales del tubo neural. **Método:** Mediante un estudio de casos y controles, en dos grupos: pacientes embarazadas entre las 14-28 semanas de gestación con factores de riesgo (menores de 18 años y mayores de 35 años, falta de suplementación con ácido fólico preconcepcional y con antecedentes de anomalías del tubo neural en embarazos anteriores) y un grupo control (sin factores de riesgo). **Resultados:** La asociación de la edad con la detección de valores altos de alfafetoproteína se observa que sí hay una asociación estadísticamente significativa, una magnitud de asociación baja según el coeficiente de contingencia y un OR que indica que los pacientes con valores anormales de alfafetoproteína tienen casi siete veces mayor oportunidad de haber tenido edades de riesgo que las mujeres con valores normales de alfafetoproteína. **Conclusiones:** El valor predictivo positivo con resultados positivos de alfafetoproteína en relación con el factor de riesgo edad supera el 50%, lo demuestra una tendencia de la eficacia real de la prueba de alfafetoproteína, sin embargo con los antecedentes de anomalías congénitas y la falta de suplementación con ácido fólico preconcepcional no se demuestra una asociación significativa. La sensibilidad de la alfafetoproteína es del 100% en pacientes con factores de riesgo, lo que indica la capacidad de la prueba de detectar casos que realmente desarrollen anomalías del tubo neural. Por otro lado encontramos una especificidad del 97% lo que nos indica la capacidad de la alfafetoproteína para detectar la ausencia de anomalías del tubo neural en pacientes sanos.

I. INTRODUCCIÓN

La alfafetoproteína parece ser la más importante proteína sérica en el desarrollo fetal temprano. Está siempre presente en embarazos normales, no obstante, ésta tiende a elevarse en el suero materno y líquido amniótico, en aquellas embarazadas afectadas por malformaciones congénitas fundamentalmente los defectos del tubo neural, abriéndose así el camino para su diagnóstico prenatal.²¹

Este estudio se desarrolla por el interés clínico en destacar la utilidad de la determinación de Alfafetoproteína (AFP) en las pacientes gestantes que asisten al área de consulta externa del Hospital Roosevelt y que son tratadas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia, para realizar un diagnóstico prenatal con el que se pueda detectar anomalías fetales del tubo neural con la finalidad de brindar una adecuada atención obstétrica y pediátrica del paciente.

El objetivo es el diagnóstico de la patología fetal en este caso de anomalías en el tubo neural lo más temprano posible durante el embarazo para valorar la posibilidad del tratamiento, preparación del núcleo familiar y del personal de salud, para la atención óptima e integral del neonato afectado y de la madre, y de esa forma minimizar el daño y mejorar el tratamiento.

II. ANTECEDENTES

Desde 1865 cuando Gregor Mendel descubrió los principios básicos de la herencia a partir de sus experimentos con guisantes, transcurrió casi un siglo hasta que en 1956 Tijo y Levan iniciaran la citogenética, es decir, el estudio de los cromosomas demostrando que en las células somáticas humanas existen 56 cromosomas de los cuales 22 pares son autosomas y un par son sexuales.⁽¹⁾

Posteriormente se logró diagnosticar en forma prenatal el síndrome de Down por medio de la amniocentesis en la década de 1960, es permanente la búsqueda de métodos que permitan a la madre conocer si su gestación es portadora de riesgo de cromosomopatías, o algún otro defecto. En 1968 se introdujo la edad materna mayor de 35 años como "primer cribado".⁽¹⁾

Brock y Sutcliffe en 1972 demostraron el aumento de la alfafetoproteína en líquido amniótico y suero materno en los fetos portadores de defectos del tubo neural, y a mediados de la década de 1980 se reportó una asociación entre trisomía 21 fetal y los niveles bajos de alfafetoproteína en suero materno.⁽¹⁾

La introducción de la ecografía bidimensional en la práctica obstétrica, asociado al descubrimiento de nuevos marcadores bioquímicos, llevo al nacimiento del "cribado de riesgo" a mediados de la década de 1960.⁽²²⁾

Cribado

Un cribado o “Screening”, se define como la aplicación sistemática de una prueba para identificar a sujetos con un riesgo elevado de sufrir un desorden específico, con el objetivo último de iniciar una investigación más exhaustiva o emprender una acción preventiva directa. (9)

La era de la detección prenatal de los defectos de nacimiento graves se inició en la década de 1970 con el descubrimiento de que los niveles de líquido amniótico y suero materno de alfa-fetoproteína (AFP) se incrementaron en los embarazos afectados por defectos del tubo neural del feto. Desde entonces, el diagnóstico prenatal se ha convertido en una parte de la atención obstétrica de rutina. (28)

Alfafetoproteína

La alfafetoproteína es una Glicoproteína con peso molecular de 70000 Dalton, la cual es sintetizada por el embrión en un inicio en el saco vitelino y luego en el tracto gastrointestinal y el hígado, a una tasa que alcanza los 30mg diarios en el segundo trimestre.(9)

El feto produce grandes cantidades de alfafetoproteína que es secretada a la circulación fetal, esta proteína pasa al líquido amniótico a través de la orina y después de la duodécima semana de gestación, por vías aun no definidas a la circulación materna.(9)

La alfafetoproteína es una proteína abundante en el feto y es análoga a la albumina en el adulto, es sintetizada sucesivamente en el saco vitelino y el hígado fetal. Los genes que codifican para su síntesis se localizan en el brazo largo del cromosoma 4. Su producción máxima se alcanza entre las 13-14 semanas de gestación (concentración en sangre fetal 2-3 g/l). La alfafetoproteína es normalmente secretada hacia el líquido amniótico, donde su concentración alcanza 1% de los valores en sangre fetal, además atraviesa la barrera placentaria por lo que también puede medirse en sangre materna. Diversas condiciones patológicas como los defectos abiertos del tubo neural, Onfalocele, Gastrosquisis, bandas amnióticas, desprendimiento de placenta y hemorragias feto maternas, así como la realización de procedimientos invasivos, entre ellos la amniocentesis, la cordocentesis y la biopsia de vellosidades coriales, aumentan la concentración de alfafetoproteína sérica materna.⁽²⁰⁾

En algunas condiciones, aunque raras la elevación de la Alfafetoproteína puede ser debida a su producción por fuentes maternas; así Goldberg y cols. Informaron la elevación de alfafetoproteína en presencia de un carcinoma hepatocelular en una mujer embarazada. Además los valores elevados en sangre materna pueden tener una alta relación con riesgo de muerte fetal. ⁽²¹⁾

Valores bajos de la concentración materna de alfafetoproteína (0.5-0.8 mom) se asocian a la presencia de alteraciones cromosómicas fetales; pero también han sido reportados por Chodirker y cols. En cinco casos de síndrome de Williams, estos estudios indican que ante la presencia

de valores anormales de alfafetoproteína, se debe realizar una valoración completa de la madre y del feto. (21)

La relación existente entre los niveles altos de alfafetoproteína y los defectos del tubo neural, se sospechó cuando Brock y colaboradores en 1972, informaron Anencefalia y espina bífida con niveles altos de alfafetoproteína antes y después de la semana 24 de gestación. (1) También se ha descrito que Cukle y Cols en 1984 fueron quienes propusieron la asociación de alfafetoproteína con alteraciones cromosómicas fetales donde indican calcular el riesgo fetal de síndrome de Down, combinando los valores séricos maternos de dicho marcador con el riesgo basado en la edad materna. sus resultados motivaron a la realización de un estudio multicéntrico que determinara la eficacia de la medición rutinaria de la alfafetoproteína sérica materna en embarazadas menores de 35 años, ya que para la época, a las de mayor edad se les realizaba directamente amniocentesis para determinar el cariotipo fetal, en este estudio, llevado a cabo en Inglaterra entre 1986 y 1987, en 77,273 mujeres se concluyó que al utilizar como punto de corte el riesgo que tiene una mujer de 35 años de ser portadora de un feto con síndrome de Down (1:270) se pueden detectar 25% de los fetos afectados en mujeres menores de 35 años con una tasa de procedimientos invasivos de 5%. (21)

La producción y concentración en sangre materna de alfafetoproteína está relacionado con la salud del feto, pudiendo estar los mismos aumentados o disminuidos. Cabe recordar que la concentración varía específicamente para cada marcador y se encuentra en relación con:

1. Edad gestacional
2. Numero de fetos
3. Masa corporal materna
4. Raza
5. Consumo de tabaco.
6. Diabetes insulino dependiente
7. Concepción del embarazo por técnicas asistidas.
8. Sexo fetal. ⁽⁶⁾

Los mismos se expresan a través del múltiplo de la mediana (mom). Dicho valor se obtiene dividiendo la cifra sérica obtenida, entre la mediana para esa edad gestacional a la que se ha realizado la determinación. ⁽⁷⁾

La concentración de alfafetoproteína en sangre fetal aumenta hasta alcanzar un máximo de 300 mg/100ml a las 10-13 semanas de embarazo, a partir de este momento, disminuye progresivamente a menos de 100 mg/100ml a término y sigue disminuyendo hasta los 5 mg/100ml a los 2 años de edad, permaneciendo en estos niveles hasta la vida adulta. La alfafetoproteína puede migrar a la circulación fetal a la materna a través de dos mecanismos:

1. Difusión transplacentaria.
2. Difusión transamniótica desde la orina fetal.

La concentración de sangre materna es cinco veces inferior a la fetal y va aumentando durante el segundo trimestre debido al incremento de la permeabilidad placentaria. Se puede encontrar, por lo tanto, aumento de la alfafetoproteína sérica materna por defectos de la barrera feto. Amniótica (defectos abiertos del tubo neural, defectos abiertos de la pared abdominal, higroma quístico, teratoma fetal, amputaciones fetales, muerte fetal, síndrome nefrótico fetal o por defectos de la barrera placentaria (hemorragia fetomaterna, tumores o infartos placentarios, placentas hipertróficas o quísticas). cualquier mínimo compromiso de la integridad placentaria produce repercusiones importantes en los niveles maternos de alfafetoproteína, debido al gran gradiente de concentración existente entre el suero materno y el fetal. ⁽²⁴⁾

Los valores de alfafetoproteína en suero materno deben ser corregidos en función de los parámetros referidos anteriormente para adecuar el riesgo fetal, la difusión del cribado de los defectos del tubo neural mediante la alfafetoproteína en suero materno, posibilitó la observación que los fetos afectados con síndrome de Down presentaban una concentración baja de dicha Glicoproteína. ⁽⁶⁾ Los valores de alfafetoproteína en suero materno están disminuidos en pacientes portadores de fetos con síndrome de Down, existen diversas etiologías acerca de la causa de esta disminución siendo la más aceptada la propuesta de Cukcle y colaboradores quienes abogan por una disminución de la síntesis hepática fetal. ⁽¹⁰⁾

Las pacientes con alfafetoproteína sérica y en líquido amniótico con niveles elevados presentan embarazos con riesgo elevado de aborto espontáneo, prematuridad, muerte neonatal y restricción del crecimiento intrauterino. (3) Las pacientes con niveles bajos y cariotipo normal tienen una mayor incidencia de abortos espontáneos, muerte fetal intrauterina y coriocarcinoma. (3)

La evaluación de la alfafetoproteína elevada en el suero materno comienza con un estudio ecográfico básico para valorar la edad del feto, su viabilidad y el número de productos de la concepción. Gran parte de los resultados anormales de esta prueba se derivan de subestimar la edad gestacional en estos casos, el laboratorio por lo regular genera una cifra corregida siempre y cuando cuente con los criterios exactos para calcular la fecha del embarazo. Si la primera muestra se obtuvo antes de las 14 semanas de gestación será necesario tomar otra muestra. Las distribuciones de la concentración de la alfafetoproteína en el suero de las madres se superponen considerablemente en los embarazos afectados y los no afectados. Si la concentración cae en los límites de la superposición, que corresponden a la zona indiscriminada de 2.5 a 3.5 mom, el hecho de repetir el estudio ayuda a esclarecer si el embarazo está realmente en peligro. Los estudios repetidos tienen a mostrar regresión hacia la media de la población a la que pertenecen, de manera que la elevación real de alfafetoproteína en el suero materno, persiste en la segunda muestra, mientras que en un embarazo sin este problema las cifras tienen a normalizarse. (19)

Cuando las concentraciones de alfafetoproteína en el suero materno es mayor de 3.5 mom no es necesario repetir el estudio, puesto que esta cifra rebasa la distribución de alfafetoproteína en embarazos sanos y expresa claramente el riesgo para el feto. En términos generales la posibilidad de que el feto este afectado aumenta de manera directamente proporcional a la concentración de dicho marcador. Reichler et al. En un estudio de 773 mujeres acerca de alfafetoproteína sérica elevada, publicaron que la frecuencia de anomalías del tubo neural, la pared ventral y otros defectos aumenta conforme asciende la concentración de alfafetoproteína. Cuando la concentración de alfafetoproteína excedió los 7 mom, 40% de los embarazos tuvo resultados anormales. (19)

Defectos del tubo neural

Se estima que la prevalencia de las formas más comunes de los defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida) es de 300.000 casos al año en el mundo y, aunque las prevalencias varían entre países, se evidencia, desde hace dos décadas, un declive en las frecuencias de los defectos del tubo neural, principalmente en los países desarrollados. Adicionalmente, a pesar de que la disminución de los defectos del tubo neural también se relaciona con la interrupción del embarazo luego de la detección ecográfica y los niveles de α -feto proteína, su reducción se debe principalmente al consumo de ácido fólico, por ejemplo, la prevalencia de los defectos del tubo neural en Seattle EE.UU. fue de 5 por 10.000 entre 1981 y 1982, aminorándose a 0,5 por 10.000 nacimientos en 2001 mientras

que la prevalencia en Inglaterra y Gales pasó de 38 por 10.000 nacimientos a 1,4 por 10.000 nacimientos desde 1997, en ambos casos, el descenso estuvo relacionado con la fortificación de alimentos de consumo masivo con ácido fólico, en Argentina, luego de la fortificación de la harina de trigo en 2003, la mortalidad por anencefalia y espina bífida descendió en un 67,8%; en Chile, después de la fortificación en el año 2000, los casos de defectos del tubo neural disminuyeron en 51,9%, (66% para espina bífida y 42% para anencefalia). En contraste, en Colombia no hay datos de prevalencia antes de 1993, año en que se reportó una prevalencia de 6,73 por 10.000. Adicional a lo anterior, el estudio ECLAMP – COLOMBIA informó de una prevalencia de 9,9 por cada 10.000 en el período comprendido entre los años 2001 y 2007, pero no existen datos que estimen el impacto del consumo preconcepcional de ácido fólico, ni el probable impacto del decreto 1944 de 1996 que reglamenta la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, aun así, el impacto del consumo preconcepcional de ácido fólico en la prevención de defectos del tubo neural es independiente del origen étnico de las mujeres en EE.UU. luego de la fortificación de harinas en 1988, la prevalencia de defectos del tubo neural disminuyó tanto en hispanos como en no hispanos. ⁽¹⁶⁾

Bajo el nombre de defectos del tubo neural se agrupan una serie de anomalías congénitas como anencefalia, espina bífida y encefalocele, este grupo de defectos congénitos se halla entre los más comunes, alcanzando niveles de incidencia altos en algunas poblaciones. ⁽¹⁾ La etiología de los defectos de tubo neural involucra factores ambientales

y genéticos, en el caso de factores ambientales, se han identificado la utilización del ácido fólico como un factor protector contra los defectos del tubo neural, por el contrario el abuso de alcohol en el primer mes de embarazo se asocia a los defectos de tubo neural. (11)

Estudios epidemiológicos han demostrado variaciones geográficas, temporales, en el nivel socioeconómico, la dieta materna y en la exposición a drogas en la incidencia de los defectos del tubo neural. (10)

Las formas más comunes de defectos del tubo neural son anencefalia con o sin espina bífida y espina bífida con o sin estar asociada a hidrocefalia, para efectos del diagnóstico prenatal se debe hacer la distinción de defectos abiertos y cerrados, un defecto abierto describe una situación en la cual hay comunicación entre el fluido cerebroespinal y el líquido amniótico, mientras que un defecto cerrado hay una piel gruesa que cubre el defecto. en general, cerca de la mitad de las malformaciones son anencefalias y la mitad son espina bífida y los defectos cerrados acontecen cerca del 10% de todos los defectos del tubo neural. (10)

La determinación de marcadores bioquímicos, en sangre materna en el primer y segundo trimestre del embarazo, permite seleccionar mujeres con mayor riesgo de alteraciones cromosómicas fetales, es aplicable a todas las embarazadas independientemente de su edad y al combinar sus resultados con los hallazgos de ultrasonido, la tasa de detección puede llegar a ser mayor de 70%. (12)

Los valores alterados en cada uno de estos marcadores, pueden sugerir la existencia de otras patologías fetales, particularmente alteraciones estructurales, del riesgo de parto pre término o muerte fetal, así como riesgo materno de desarrollar complicaciones inherentes al embarazo como pre eclampsia. (12)

En un estudio realizado en Londres en el año 2012, las tasas de detección de defectos del tubo neural en la detección por el suero AFP fueron 50,0% (IC 95%: 31,9-68,1) y el 37,5% (IC 95%: 21,1-56,3) en las tasas de falsos positivos fijos de 10 y 5%, respectivamente. Conclusión: La medida ofmaternal AFP sérica de gestación 11-13 semanas puede ser útil en la detección de defectos del tubo neural del feto. (26)

La detección prenatal con alfa-fetoproteína (AFP) y ecografía han permitido el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural (DTN) en la atención obstétrica actual y espina bífida abierta ha sido considerado como un candidato potencial para el tratamiento in útero en cirugía pediátrica moderna. (27)

Detección prenatal mejorada por los marcadores séricos y las imágenes del feto ha dado lugar a una escalada de la interrupción del embarazo, en especial en regiones con acceso a la atención prenatal y en las terminaciones son aceptadas culturalmente. Por ejemplo, en el Reino Unido, el 72% de los casos diagnosticados prenatalmente de Mielomeningocele (MMC) fueron abortados, con resultados similares reportados en los EE.UU., Australia y partes de Western Europa. A

principios de 1990, la asociación entre la deficiencia de folato materno y el desarrollo de MMC fue descrito. Esto dio lugar a la regulación que ordena la fortificación de los cereales en los EE.UU., Canadá y otros países, así como las campañas de suplementación con folatos prenatal con una reducción del 20-50% de MMC en estas países. Posteriormente, la incidencia de MMC se ha mantenido estacionario en aproximadamente dos casos por cada 10 000 nacimientos vivos en los EE.UU. cada año, destacando el hecho de que no todas las formas de MMC son ácido fólico puede prevenir y que la etiología es probable multifactorial. (29)

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Determinar la utilidad de la medición de los valores de Alfafetoproteína sérica, en mujeres embarazadas con factores de riesgo para detectar anomalías fetales del tubo neural.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Establecer si la edad materna (menores de 18 años y mayores de 35 años) es factor de riesgo para desarrollar anomalías fetales del tubo neural.
- 3.2.2 Establecer si el déficit de la suplementación de Ácido Fólico, es factor de riesgo para desarrollar anomalías fetales del tubo neural.
- 3.2.3 Establecer si el antecedente de embarazos anteriores con anomalías fetales del tubo neural es factor de riesgo para desarrollar anomalías fetales del tubo neural en el presente embarazo.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Hipótesis:

- 4.1.1 Hipótesis de investigación: La edad materna (menores de 18 años y mayores de 35 años), el déficit de suplementación con ácido fólico y el antecedente de embarazos anteriores con anomalías fetales del tubo neural son factores de riesgo para desarrollar anomalías fetales del tubo neural en el presente embarazo.
- 4.1.2 Hipótesis Nula: La prevalencia de valores alterados de alfafetoproteína (AFP), en mujeres es igual en aquellas que tienen factores de riesgo (edad materna, déficit de suplementación con ácido fólico y el antecedente de embarazos anteriores con anomalías fetales del tubo neural) y en aquellas que no los tienen.
- 4.1.3 Hipótesis Alterna: La prevalencia de valores alterados de alfafetoproteína (AFP), en mujeres es diferente en aquellas que tienen factores de riesgo (edad materna, déficit de suplementación con ácido fólico y el antecedente de embarazos anteriores con anomalías fetales del tubo neural) y en aquellas que no los tienen.

4.2 Tipo y diseño de investigación:

Estudio de casos y controles.

4.3 Unidad de Análisis:

- 4.3.1 Unidad Primaria de Muestreo: Pacientes embarazadas que consultan en el departamento de Ginecobstetricia del Hospital Roosevelt, que se encuentren entre las semanas 14 y 28 de gestación.
- 4.3.2 Unidad de Análisis: Marcador sérico Materno, Alfafetoproteína.
- 4.3.3 Unidad de Información: Pacientes embarazadas que consultan en el departamento de ginecobstetricia del Hospital Roosevelt, que se encuentren entre las semanas 14 y 28 de gestación que acudan a consulta externa.

4.4 Población y Muestra:

- 4.4.1 Universo: Pacientes embarazadas que consultan en el departamento de Obstetricia del Hospital Roosevelt, que se encuentren entre las semanas 14 y 28 de gestación que acudan a consulta externa. Tanto en pacientes que presenten factores de riesgo de desarrollar anomalías del tubo neural como de pacientes que no tengan factores de riesgo (grupo control).

- 4.4.2 Marco Muestral: Realizar prueba sanguínea de Alfafetoproteína a pacientes embarazadas entre las 14 y 28 semanas de gestación, tanto a las que presenten factores de riesgo como a pacientes de un grupo control que no presenten dichos factores.
- 4.4.3 Muestra: En el departamento de Ginecología y Obstetricia se atienden 7.000 pacientes anuales de las cuales un 3 y 4 % desarrollan anomalías del tubo neural, lo que equivale a 280 pacientes al año, de estas un 50% son anomalías del tubo neural lo que equivale a 140 pacientes.

Se aplica la siguiente fórmula para población Finita:

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

$$d^2 \times (N-1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q$$

N= Población total

Z_α = 95%Seguridad (1.96)

P=proporción esperada 5%(0.05)

q = 1-p

d=precisión 3% (0.03)

$$n = 140 \times 3.8416 \times 0.05 \times 0.95 / 0.0009(140-1) + 3.8416 \times 0.05 \times 0.95$$

$$n = 25.54 / 0.3075$$

$$n = 84$$

Se tomaron 84 pacientes para el grupo de Casos y 84 pacientes para el grupo de controles.

4.4.4 GRUPO DE CASOS: En este grupo se seleccionaron a todas las pacientes mayores de 35 años y menores de 18 años, incluyendo aquellas que tengan antecedentes de embarazos anteriores con fetos con anomalías del tubo neural y las pacientes con falta de suplementación con Ácido Fólico previo a la concepción.

4.4.5 GRUPO CONTROL: En este grupo de pacientes se seleccionaron aquellas que se encuentren en edad reproductiva (18-35 años), que no tengan antecedentes de embarazos anteriores con fetos con anomalías del tubo neural y que hayan tomado ácido fólico previo a la concepción.

4.5 Selección de sujetos a estudio:

4.5.1 Criterios de inclusión:

- 4.5.1.1 Pacientes embarazadas que consulten al departamento de Ginecología y Obstetricia en consulta externa del Hospital Roosevelt, que se encuentren entre las semanas 14 y 28 de gestación.
- 4.5.1.2 Pacientes que presenten factores de Riesgo de desarrollar anomalías del tubo neural: Menores de 18 años y mayores de 35 años, sin suplemento de ácido fólico preconcepcional, y aquellas con antecedentes de embarazos con anomalías del tubo neural.

4.5.2 Criterios de exclusión:

- 4.5.2.1 Pacientes que presente amenaza de parto pre término, embarazo múltiple, acretismo placentario, desprendimiento prematuro de placenta normo inserta.
- 4.5.2.2 Pacientes Diabéticas, Fetos Macrosómicos.

4.6 Definición y operacionalización de variables:

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA.
Alfafetoproteína	Glicoproteína con peso molecular de 70,000 Dalton, la cual es sintetizada por el embrión. Su producción máxima se alcanza entre las semanas 13 y 14 de gestación, atraviesa la barrera placentaria por lo que puede medirse en sangre materna.	Los valores de medición según laboratorio se expresan como múltiplos de la mediana (MoM) y se obtienen dividiendo la concentración encontrada en la paciente por la mediana correspondiente a la semana de gestación. Se consideran valores de corte hasta 2 - 2,5 MoM.	Cuantitativa	Continúa	MoM
VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Defectos del tubo neural	Alteración de la Neurulación, que resulta en diversos errores del cierre del tubo neural, y se acompaña de alteraciones en el esqueleto axial y de las cubiertas meningovasculares y dérmicas suprayacentes.	Se tomaran en cuenta las siguientes anomalías del tubo neural, así como casos de síndrome de down. 1.Espina Bífida: 1.a.Mielomeningocele 1.b.Meningocele 2. Anencefalia 3. Encefalocele	Cualitativa	Nominal	Si/No Mediante boleta de recolección de datos.

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<p>Factores de Riesgo</p>	<p>Procedimiento, circunstancia o antecedente que conlleve a mayor exposición a padecer una enfermedad.</p>	<p>EDAD Pacientes mayores de 35a Pacientes menores de 18a</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>Años</p>
		<p>ANTECEDENTES PATOLOGICOS Antecedentes de embarazos anteriores de fetos con anomalías del tubo neural(Espina bífida, Anencefalia, Encefalocele)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si/No</p>
		<p>No uso de Ácido fólico preconcepcional, durante los tres meses anteriores al embarazo.</p> <p>Información que será obtenida mediante boleta de recolección de datos.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si/No</p>

4.7 Plan de procesamiento:

Se recopilarán todas las boletas posterior a realizar cada una de las pruebas en las pacientes de forma individual con las técnicas de muestreo, control y análisis previamente establecidos, correspondientes al estudio de anomalías fetales en el tubo neural con base en el valor pronóstico de Alfafetoproteína que se realizará de enero a diciembre del año 2012. Con mucha precisión se tendrá cuidado de seleccionar ambos grupos: las pacientes con factores de riesgo de desarrollar anomalías fetales del tubo neural, así como las pacientes del grupo control que no presentan factores de riesgo; mismos que serán digitalizados para obtener un informe sobre cual fue el diagnóstico, control y seguimiento de cada caso, así como la verificación de su factor pronóstico.

4.8 Análisis de datos:

Los resultados serán tabulados en una base de datos de Excel para posteriormente ser analizados en el software estadístico SPSS 19.0.

Los datos serán resumidos para su análisis en tablas y gráficas de frecuencias absolutas y relativas, calculando porcentajes.

La asociación entre variables se realizará por medio de comparación de porcentajes en una tabla de contingencia, coeficiente de contingencia y con el cálculo de OR. La inferencia estadística incluirá pruebas de chi cuadrado con un nivel de significancia del 5% e intervalos de confianza del 95% para la OR calculada.

Se realizará una prueba binomial para establecer si la proporción poblacional de mujeres que presentan fetos con anomalías en el tubo neural es igual a la proporción de mujeres que no presentan anomalías y por ende puede asociarse o no los valores de alfafetoproteína a la presencia de anomalías.

También se realizará una tabla de 2x2 y posteriormente se realizarán las formulas correspondientes para evaluar sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína.

4.9 Interpretación de datos:

Se considerarán asociación estadísticamente significativa cuando el nivel de significación o valor p sea menor a 0.05. Una OR mayor a uno indica que la variable es factor de riesgo; una menor a 1, factor protector: no se considera ni factor de riesgo o factor protector poblacional a las variables cuyo intervalo de confianza del OR incluya al 1. El coeficiente de contingencia indica una magnitud de asociación fuerte por arriba de 0.50.

V. RESULTADOS

La alfafetoproteína parece ser la más importante proteína sérica en el desarrollo fetal temprano. Está siempre presente en embarazos normales, no obstante, ésta tiende a elevarse en el suero materno y líquido amniótico, en aquellas embarazadas afectadas por malformaciones congénitas fundamentalmente los defectos del tubo neural, abriéndose así el camino para su diagnóstico prenatal.²¹

La era de la detección prenatal de los defectos de nacimiento graves, se inició en la década de 1970 con el descubrimiento de que los niveles de líquido amniótico y suero materno de alfa-fetoproteína (AFP) se incrementaron en los embarazos afectados por defectos del tubo neural del feto. Desde entonces, el diagnóstico prenatal se ha convertido en una parte de la atención obstétrica de rutina. (28)

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la medición de los valores de Alfafetoproteína en mujeres embarazadas para detectar anomalías fetales del tubo neural, en pacientes que presenten factores de riesgo, que acuden a consulta externa del departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt.

Se tomaron muestras de alfafetoproteína a un total de 168 pacientes, siendo 84 para el grupo control y 84 para el grupo de casos. Los valores de concentración de AFP se expresaron en múltiplos de la mediana, considerándose límite superior 2.5MM, 5 casos de las pacientes con factores de riesgos, tuvieron valores de AFP

superiores a la mediana, de estos 2 correspondieron a Espina bífida y 1 caso a anencefalia en los otros dos, no se reportaron anomalías.

Los resultados fueron tabulados en una base de datos de Excel para posteriormente ser analizados en el software estadístico SPSS 19.0.

Los datos se resumieron para su análisis en tablas y gráficas de frecuencias absolutas y relativas, calculando porcentajes.

La asociación entre variables se realizó por medio de comparación de porcentajes en una tabla de contingencia, coeficiente de contingencia y con el cálculo de OR. La inferencia estadística incluyó pruebas de chi cuadrado con un nivel de significancia del 5% e intervalos de confianza del 95% para la OR calculada. También se realizó una prueba binomial para establecer si la proporción poblacional de mujeres que presentan fetos con anomalías en el tubo neural es igual a la proporción de mujeres que no presentan anomalías y por ende puede asociarse o no los valores de alfafetoproteína a la presencia de anomalías, así mismo se realiza una tabla de 2x2 para evaluar sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína en pacientes con factores de riesgo.

Tabla I. Edad de las mujeres embarazadas que consultan en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt (n=168)

Edad	Frecuencia	Porcentaje válido
18 a 35 años	138	82.1
Menos de 18 o más de 35 años	30	17.9
Total	168	100.0

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se observa que más del 80% de las mujeres que participaron en el estudio no tenían el factor de riesgo correspondiente a edad.

Tabla II. Antecedente de anomalías de las mujeres embarazadas que consultan en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt (n=168)

Antecedente de anomalías	Frecuencia	Porcentaje válido
Ausente	162	96.4
Presente	6	3.6
Total	168	100.0

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se observa que menos del 5% de las mujeres refirieron tener antecedentes de anomalías del tubo neural en embarazos previos.

Tabla III. Consumo de ácido fólico de las mujeres embarazadas que consultan en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt (n=168)

Consumo de ácido fólico	Frecuencia	Porcentaje válido
Sí	107	63.7
No	61	36.3
Total	168	100.0

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se puede notar que poco más de una tercera parte de las mujeres indicaron no haber consumido ácido fólico durante el presente embarazo.

Tabla IV. Resultado de la medición de alfafetoproteína de las mujeres embarazadas con factores de riesgo que consultan en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt (n=168)

Alfafetoproteína	Frecuencia	Porcentaje válido
Negativo	161	95.8
Positivo	7	4.2
Total	168	100.0

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se observa que durante el presente embarazo 7 mujeres (4.2%) presentaron valores altos de alfafetoproteína .

Tabla V. Anomalías en el feto detectadas por ultrasonido de las mujeres embarazadas con factores de riesgo, que consultan en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt (n=168)

Anomalías detectadas por ultrasonido	Frecuencia	Porcentaje válido
Ausente	165	98.2
Presente	3	1.8
Total	168	100.0

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se observa que menos del 5% de las mujeres refirieron tener antecedentes de anomalías del tubo neural en embarazos previos.

Tabla VI. Prevalencia de alfafetoproteína positiva según factor de riesgo.

Estadístico	Prevalencia de Alfafetoproteína positiva
Edad	13.30%
No consumo de ácido fólico	4.90%
Antecedentes de anomalías congénitas	16.70%

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior observamos la prevalencia en porcentaje de Alfafetoproteína positiva según factores de riesgo

Tabla VII. Valores Predictivos, para los factores de riesgo Edad, antecedente de anomalías del tubo neural y No consumo de ácido fólico preconcepcional y resultados positivos de alfafetoproteína.

Estadístico	Factor de riesgo edad	IC 95%	
Valor predictivo +	57.14	13.34	100
Valor predictivo -	83.85	77.86	89.85

Estadístico	Factor de riesgo antecedentes de anomalía congénita	IC 95%	
Valor predictivo +	14.29	0	47.35
Valor predictivo -	96.89	93.9	99.88

Estadístico	Factor de riesgo no consumo de ácido fólico	IC 95%	
Valor predictivo +	42.86	0	86.66
Valor predictivo -	63.98	56.25	71.7

Fuente: Datos del estudio.

En la tabla anterior, observamos los valores predictivos, para los tres factores de riesgo, los cuales miden la eficacia real de la prueba con alfafetoproteína, con respecto al valor predictivo positivo de alfafetoproteína para el factor de riesgo edad observamos que supera el 50% lo que demuestra la eficacia real de la prueba, sin embargo para los factores de riesgo: antecedentes de anomalías congénitas y falta de suplemento con ácido fólico preconcepcional el valor predictivo positivo no supera el 50%, por lo que no demuestra una asociación significativa.

Tabla VIII. Evaluación de la asociación entre alfafetoproteína y la edad de la mujer embarazada (n=168)

Edad	Alfafetoproteína		Estadístico exacto de Fisher	Coeficiente de contingencia	OR
	Negativo	Positivo			
18 a 35 años	135	3			
	97.8%	2.2%			
Menor de 18 años o mayor a 35 años	26	4	0.02	0.21	6.923 (1.463-32.771)
	86.7%	13.3%			

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se muestra el resultado de la asociación de la edad con la detección de valores altos de alfafetoproteína y se observa que sí hay una asociación estadísticamente significativa, una magnitud de asociación baja según el coeficiente de contingencia y un OR que indica que los pacientes con valores anormales de alfafetoproteína tienen casi siete veces mayor oportunidad de haber tenido edades de riesgo que las mujeres con valores normales de alfafetoproteína. Sin embargo la precisión de la estimación del OR poblacional fue baja como se observa en este intervalo de confianza que es muy amplio.

Tabla IX. Evaluación de la asociación entre alfafetoproteína y el consumo de ácido fólico de la mujer embarazada (n=168)

Ácido fólico	Alfafetoproteína		Estadístico exacto de Fisher	OR
	Negativo	Positivo		
Sí	103	4		
	96.3%	3.7%		
No	58	3	0.71	1.332 (0.288-6.158)
	95.1%	4.9%		

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se muestra el resultado de la asociación del consumo de ácido fólico con la detección de valores altos de alfafetoproteína y se observa que no hay una asociación estadísticamente significativa, y en la muestra los porcentajes de positividad entre las mujeres que consumieron o no ácido fólico son similares.

Tabla X. Evaluación de la asociación entre alfafetoproteína y antecedente de anomalía fetal de la mujer embarazada (n=168)

Antecedente de anomalía fetal	Alfafetoproteína		Estadístico exacto de Fisher	OR
	Negativo	Positivo		
No	156	6		
	96.3%	3.7%		
Sí	5	1	0.23	5.200 (0.523 - 51.692)
	83.3%	16.7%		

Fuente: datos del estudio

En la tabla anterior se muestra el resultado de la asociación de antecedente de anomalía fetal con la detección de valores altos de alfafetoproteína y se observa que no hay una asociación estadísticamente significativa. Las tasas de positividad entre mujeres que refirieron tener o no antecedentes de anomalías fetales sí fueron diferentes en la muestra.

Tabla XI. Descripción de los casos con valores alterados de alfafetoproteína (n=7)

Estatus del feto	Factores de riesgo	Frecuencia
Con anomalías (3)	Un factor de riesgo	1
	Dos factores de riesgo	2
Sin anomalías (5)	Sin factor de riesgo	3
	Un factor de riesgo	1
Total		7

Fuente: datos del estudio

En la muestra estudiada, dos terceras partes de las madres con fetos con anomalías en el presente embarazo tenían dos factores de riesgo y el resto un factor de riesgo. En el grupo de mujeres sin anomalías, una cuarta parte tenían factores de riesgo. El antecedente que estuvo presente en todas las mujeres que presentaban fetos con anomalías fue la edad (<18años y >35años).

Tabla XII. Prueba binomial para evaluar la asociación entre la presencia de anomalías fetales con los valores anormales de alfafetoproteína (n=7)

		Categoría	N	Proporción observada	Prop. de prueba	Sig. exacta (bilateral)
Todas las mujeres	Grupo 1	Anomalías	3	.43	.50	1.000
	Grupo 2	Sin anomalías	4	.57		
Total			7	1.00		

Fuente: datos del estudio

En la prueba binomial se planteó la hipótesis nula que la proporción de pacientes sin anomalías es igual a la población de pacientes con anomalías en el grupo de pacientes que tuvieron resultados positivos de alfafetoproteína ($P = 50\%$), y se observa, con un nivel de significancia del 5%, que según el valor p obtenido para una prueba de dos colas, que no hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula, y podría no haber asociación entre el resultado anormal de alfafetoproteína y la existencia de anomalías del tubo neural.

Tabla XIII. Prueba binomial para evaluar la asociación entre la presencia de anomalías fetales con los valores anormales de alfafetoproteína en mujeres con factores de riesgo (n=5)

		Categoría	N	Proporción observada	Prop. de prueba	Sig. exacta (bilateral)
Mujeres con factores de riesgo	Grupo 1	Anomalías	3	.60	.50	1.000
	Grupo 2	Sin anomalías	2	.40		
Total			5	1.00		

Fuente: datos del estudio

En la prueba binomial se planteó la hipótesis nula que la proporción de pacientes sin anomalías es igual a la población de pacientes con anomalías en el grupo de pacientes que tuvieron resultados positivos de alfafetoproteína y que tenían factores de riesgo ($P = 50\%$), y se observa, con un nivel de significancia del 5%, que según el valor p obtenido para una prueba de dos colas, que no hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula, y podría no haber asociación entre el resultado anormal de alfafetoproteína y la existencia de anomalías del tubo neural.

Tabla XIV. Tabla de 2x2 de los resultados de alfafetoproteína en el grupo con factores de riesgo, relacionado con la presencia o ausencia de anomalías fetales del tubo neural. (n=84)

	Anomalías Fetales	Sin anomalías Fetales
Alfafetoproteína positiva	3	2
Alfafetoproteína negativa	0	79

Fuente: datos del estudio

Sensibilidad: $a / a + c$ $3/3+0= 100\%$

Especificidad: $d / b + d$ $79/2+79=97\%$

Se realiza la tabla de 2x2 de los resultados de alfafetoproteína en el grupo con factores de riesgo, posterior se calcula la sensibilidad y especificidad para la misma, observamos entonces, que al utilizar la prueba en pacientes con factores de riesgo se puede detectar al 100% de los casos que realmente desarrollen anomalías del tubo neural. Por otro lado encontramos una especificidad del 97% lo que nos indica la capacidad de la alfafetoproteína para detectar la ausencia de anomalías del tubo neural en pacientes sanos.

VI. DISCUSION Y ANÁLISIS

El elemento básico de la consulta prenatal lo constituye la historia clínica, en la cual se deben investigar los aspectos que nos permitan la determinación de marcadores bioquímicos en sangre materna durante el embarazo, con lo cual se puede seleccionar a mujeres con mayor riesgo de alteraciones cromosómicas fetales. Un resultado positivo de esta prueba no es indicador de que en todos los casos ocurra una anomalía fetal, por lo que es recomendable combinar estos resultados con otros hallazgos como: ultrasonográficos o factores de riesgo que indiquen que se pueda diagnosticar algún tipo de anomalía. Durante todo el proceso de identificación de factores de riesgo como la determinación de un nivel elevado del alfafetoproteína con lo cual se pueden presentar un grupo de enfermedades que aparecen en el feto en gestación a nivel del cerebro y la médula espinal, causadas por alteraciones en el desarrollo del tubo neural embrionario, lo que puede ser producido por el déficit de ácido fólico en la dieta de la madre, enfermedades genéticas, infecciones intrauterinas; como se puede apreciar las causas de estas enfermedades son múltiples, pero en los últimos años se detectó que el déficit alimentario de ciertas vitaminas como el ácido fólico, están asociadas con mayor frecuencia a este tipo de anomalías en el tubo neural.

En relación con el objetivo de determinar la utilidad de la medición de los valores de Alfafetoproteína sérica, en mujeres embarazadas para detectar anomalías fetales del tubo neural, de esta investigación, con

relación a factores de riesgo, en la tabla no. VI se muestra el resultado de la asociación de la edad con la detección de valores altos de alfafetoproteína y se observa que sí hay una asociación estadísticamente significativa, una magnitud de asociación baja según el coeficiente de contingencia y un OR que indica que los pacientes con valores anormales de alfafetoproteína tienen casi siete veces mayor oportunidad de haber tenido edades de riesgo que las mujeres con valores normales de alfafetoproteína. Sin embargo la precisión de la estimación del OR poblacional fue baja como se observa en este intervalo de confianza que es muy amplio.

En relación con los otros dos factores de riesgo (uso preconcepcional de ácido fólico y antecedente de anomalías del tubo neural) y niveles elevados de alfafetoproteína, no se observó una asociación estadísticamente significativa.

En la prueba binomial que se describe en la tabla X se planteó la hipótesis nula que la proporción de pacientes sin anomalías es igual a la población de pacientes con anomalías en el grupo de pacientes que tuvieron resultados positivos de alfafetoproteína ($P = 50\%$), y se observa, con un nivel de significancia del 5%, que según el valor p obtenido para una prueba de dos colas, que no hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula, y podría no haber asociación entre el resultado anormal de alfafetoproteína y la existencia de anomalías del tubo neural

En la prueba binomial descrita en la tabla no. XI , se planteó la hipótesis nula que la proporción de pacientes sin anomalías es igual a la población de pacientes con anomalías en el grupo de pacientes que tuvieron resultados positivos de alfafetoproteína y que tenían factores de riesgo ($P = 50\%$), y se observa, con un nivel de significancia del 5%, que según el valor p obtenido para una prueba de dos colas, que no hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula, y podría no haber asociación entre el resultado anormal de alfafetoproteína y la existencia de anomalías del tubo neural. observamos también la sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína y tenemos que, al utilizar la prueba en pacientes con factores de riesgo se puede detectar al 100% de los casos que realmente desarrollen anomalías del tubo neural. Por otro lado encontramos una especificidad del 97% lo que nos indica la capacidad de la alfafetoproteína para detectar la ausencia de anomalías del tubo neural en pacientes sanos.

6.1 Conclusiones:

- 6.1.1 El valor predictivo positivo con resultados positivos de Alfafetoproteína en relación con el factor de riesgo edad supera el 50%, lo demuestra una tendencia de la eficacia real de la prueba de alfafetoproteína.

- 6.1.2 El valor predictivo positivo con resultados positivos de alfafetoproteína relacionados con los antecedentes de anomalías congénitas y el no consumo de ácido fólico preconcepcional no supera el 50% por lo que en este estudio no demuestra una asociación significativa.

- 6.1.3 La sensibilidad de la alfafetoproteína es del 100% en pacientes con factores de riesgo, lo que indica la capacidad de la prueba de detectar casos que realmente desarrollen anomalías del tubo neural. Por otro lado encontramos una especificidad del 97% lo que nos indica la capacidad de la alfafetoproteína para detectar la ausencia de anomalías del tubo neural en pacientes sanos.

6.2 Recomendaciones:

- 6.2.1 Consejo preconcepcional a mujeres que desean embarazo y no se encuentren en edad reproductiva.
- 6.2.2 Seguimiento y medición de alfafetoproteína, a pacientes que acudan a consulta externa, que presenten factores de riesgo.
- 6.2.3 Crear base de datos, de pacientes embarazadas, en las cuales se detecte anomalías fetales del tubo neural, para posterior seguimiento en los nuevos embarazos.
- 6.2.4 Promover el consumo de ácido fólico preconcepcional.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Álvarez- Nava F, Soto M, Padrón T, Morales A, Villalobos D, Rojas de Atencio A, Prieto M.** Cribado prenatal sérico materno para la detección de anomalías cromosómicas fetales: importancia clínica de la tasa de falsos positivos. Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela, 2003; InvestClin Vol. 44(3):195-207.
2. **ArendasK, Qiu Q, Gruslin A.** Pre-conceptional to postpartum consequences. JObstetGynecol, Canadá 2008; Vol 30:477-88.
3. **BarkinSZ., Pretorius D, Beckett M, Manchester David K, Nelson TR, et al.** Severe Polyhydramnios: Incidence of Anomalies. University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, 1987; Vol. AJR 148: 155-159.
4. **Barnharde Y, Bar-Hava I, and Divon M.** Is polyhydramnios in an ultrasonographically normal fetus an indication for genetic evaluation? Am J ObstetGynecol New York, USA 1995; Vol. 173(5): 1523-1527.

5. **Bugatto F, Fernández-Deudero A, Bailén Á, Fernández-Macías R, Hervías-Vivancos B, Bartha JL.** Niveles de citoquinas Pro-Inflamatorias en Líquido amniótico del segundo trimestre del embarazo en las mujeres con peso normal y sobrepeso. American College of Obstetricians and Gynecologists 2010; Vol. 115: 127-33.

6. **Cameron M, Moran P.** Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *PrenatDiagn.* UK 2009; Vol. 29: 402-411.

7. **Dugaff L, Cucckle HS, Hobbins JC, Malone FD, Belfort M, Nyberg D, et al.** Prediction of patient – specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first and second trimester maternal serum Down syndrome markers. Research presented at the 28th Annual Meeting of the Society for Maternal Fetal Medicine, Dallas, Texas 2008.

8. **Generalitat de Catalunya, Departamento de Salud.** Protocolo de diagnóstico de anomalías Congénitas fetales-Versión abreviada, primera edición. España, 2008; B-529978-2008.

9. **Gerulewicz-Vannini D, Hernández-Andrade E.** Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. España 2005; Vol. 19: 106-117.

10. **Gordón ED, Moras F, León M, Conde O.** Evaluación del programa de diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas por cuantificación del alfafetoproteína. Camaguey 1985-1998. Rev Cubana Invest Biomed, Cuba 2003; Vol. 22(1): 5-10.
11. **Hara K, Kikuchi A, Miyachi K, Sunagawa S, Takagi K.** Clinical features of polyhydramnios associates with fetal anomalies. Congenital Anomalies, Japan 2006; Vol. 46: 177-179.
12. **Iglesias J, Van der Velde J, Rittler M, Dinertein A, Spinelli S.** Reconocimiento y Manejo de Malformaciones Fetales. Revista Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Argentina; 1997; Vol. 2: 60-62.
13. **Kurume University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.** Polyhydramnios: Ultrasonic Detection of Fetal and Maternal Conditions. Kurume Japan, 1996; The Kurume Medical Journal, Vol. 41: 31-36.
14. **Mitani Y, Hasegawa T, Kubota A, Kawahara H, Yoneda H, et al.** Prenatal Findings of Concomitant duodenal and Esophageal Atresia without Tracheoesophageal Fistula (Gross Type A). Japan 2009; Vol. 37(7): 403-5.

15. **Mizejewski GJ**, Biological Roles of Alpha-Fetoprotein During Pregnancy and Perinatal Development. Society for Experimental and Medicine, New York, USA, 2004; Vol. 229(6): 439-463.
16. **Murthy R**. Prenatal diagnosis of fetal syndromes. Obstetric USG Symposium. Indian J Radiol Imaging, India 2008; Vol. 18(4): 345-9.
17. **Noronha C, Souza A, Barbosa O, Filho M, Noronha A**. Amniotic fluid volume associated with fetal anomalies diagnosed in a reference center in the Brazilian Northeast. Revista Brasileira de Ginecología e Obstetricia, Rio de Janeiro 2009; Vol. 38(5): 337-41.
18. **Páges G, Aller J**. Obstetricia Moderna, Capítulo 2: Control Prenatal. 3ra. Edición, Mc Graw-Hill Interamericana, Venezuela 2008, paginas 16-30.
19. **Pauer HU, Viereck Volker, Krauss V, Osmers R, et al**. Incidence of fetal malformations in pregnancies complicated by oligo - and polyhydramnios. Arch GynecolObstet Germany 2003; Vol. 268:52-56.
20. **Priore G**. Marcadores bioquímicos del diagnóstico prenatal. Arch Gin Obstest, 2008; Vol. 46(1).

21. **Quintana N, Carnot H, Gordon ED.** Seguimiento de las elevaciones séricas de la alfafetoproteína en un área de salud. Provincia de Camagüey, Cuba 1997; Vol. 1(1): 10-25.
22. **Salas-Chávez P, Rodríguez-Aguilar S, Cunningham-Lucas L, Castro-Violo I.** Utilidad de la alfa-fetoproteína en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural y anomalías cromosómicas. Universidad de Costa Rica 2003; RevBiomed Vol. 14:5-10.
23. **San Martín J, Díaz J, Trelles J, Espinoza M, Maradiegue E.** Polihidramnios y su relación con anomalías congénitas. Ginecología y Obstetricia, Perú 2008; Vol. 41(2): 62-4.
24. **Simpson Joe Leigh, Palamonaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Elias SH.** Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third-trimester maternal serum a-fetoprotein measurements. AM J ObstetGynecol, Houston Texas, USA 1995; Vol. 173:1742-8.
25. **Vélez JE, Herrera LG, Arango F, López G.** Malformaciones congénitas: correlación, diagnóstico ecográfico y clínico. Revista colombiana y Ginecología, Colombia 2004; Vol. 55(3): 201-208.

26. **Bredaki F.E, Poon L.C, Birdir C, Escalante D, Nicolaides K.H.** First-Trimester Screening for Neural Tube Defects Using Alpha-Fetoprotein. Harris Birthright Research Centre of Fetal Medicine, King's College Hospital, and Department of Fetal Medicine, University College Hospital, London, UK. *Londres* 2012; Vol.31, No.2.
27. **Cheng C.P,** Prenatal diagnosis, fetal surgery, recurrence risk and differential diagnosis of neural tube defects. Department of Obstetrics and Gynecology, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan. [Taiwan J Obstet Gynecol.](#) 2008 Sep;47(3):283-90.
28. **[Krantz DA](#), [Hallahan TW](#), [Sherwin JE](#).** Screening for open neural tube defects. Biostatistics Department, NTD Labs/PerkinElmer, 80 Ruland Road, Melville, NY 11747, USA [Clin Lab Med.](#) 2010 Sep;30(3):721-5
29. **[Niforatos N](#), [du Plessis AJ](#).** Fetal surgery for neural tube defects. Division of Fetal and Transitional Medicine, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA. [Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.](#) 2013 May;98(3)

VIII. ANEXOS

HOSPITAL ROOSEVELT
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ESTUDIO: ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL

FECHA:

NOMBRE: _____

EDAD: _____

MOTIVO DE CONSULTA:

FACTORES DE RIESGO:

SI

NO

1. Edad materna

Mayores de 35

Menores de 18

2. Antecedentes de fetos con Anomalías del tubo neural

Espina Bífida

Anencefalia

Encefalocele

3. No uso de Ácido Fólico

ALFAFETOPROTEINA:

POSITIVA

NEGATIVA

Valor:

ANOMALIAS DEL TUBO NEURAL:

SI

NO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ participo voluntariamente en una investigación que tiene como objetivo determinar la utilidad de la medición de alfafetoproteína en mujeres embarazadas con factores de riesgo para detectar anomalías del tubo neural. Estoy dispuesto a participar en la Entrevista Clínica requerida en la investigación y permito el uso de la información contenida en mi Historia Clínica por parte del investigador, sabiendo que toda la información recogida se mantendrá reservada y es confidencial.

Estos resultados no tienen fines diagnósticos sino investigativos, por lo cual sólo se me darán a conocer personalmente, no serán revelados a otros miembros de mi familia u otras personas. Autorizo su utilización en publicaciones y con otros fines investigativos siempre y cuando resulten beneficiosos para el desarrollo de la ciencia y se mantenga sin revelar mi identidad. Si de la investigación se derivaran bienes materiales, se me ha informado que no seré beneficiado con los mismos. Afirmo y confirmo que mi participación es completamente voluntaria.

Cooperaré con la localización a través de mí y de otros miembros de mi familia en caso de que esto resultase necesario. Se me ha explicado que puedo retirarme de la investigación en cualquier momento, si así lo estimo pertinente, sin que deba dar explicaciones acerca de mi decisión, lo cual no afectará mis relaciones con el personal de salud a cargo de la misma.

He realizado todas las preguntas que considere necesarias acerca de la investigación, y en caso de que desee aportar algún nuevo dato o recibir más información sobre el estudio o la enfermedad, conozco que puedo dirigirme a:

Estoy conforme con todo lo expuesto y para que así conste firmo a continuación expresando mi consentimiento,

Nombre y Apellidos _____

Firma _____

Fecha _____ Lugar _____

Hora _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada “VALOR PREDICTIVO DE LA ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA, EN EMBARAZADAS CON FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLAR ANOMALÍAS DEL TUBO NEURAL para pronósticos 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 comercialización total o parcial.