

ARTÍCULO ORIGINAL

Alfafetoproteína elevada en suero materno

Elevated Alpha-fetoprotein in maternal serum.

Eroilda Fuentes Gutiérrez,^I Isabel Quiñones Rodríguez,^{II} Daniel Quintana Hernández.^{III}

^IEspecialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Profesora Instructora. Policlínico "Raúl Curra Regalado", Melena del Sur. Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: eroilda@infomed.sld.cu

^{II}Máster en Asesoramiento Genético. Policlínico "Raúl Curra Regalado", Melena del Sur. Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: isabelqr@infomed.sld.cu

^{III}Especialista de II Grado en Genética Clínica y I Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: daniel.quintana@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la dosificación de alfafetoproteína en suero materno es un indicador bioquímico de bienestar fetal. En genética se utiliza para el diagnóstico de defectos del cierre del tubo neural y otros.

Objetivo: conocer el comportamiento de la alfafetoproteína elevada en suero materno.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el quinquenio 2009-2013, municipio Melena del Sur, provincia Mayabeque. Con un universo de 1280 gestantes a las cuales se les realizó alfafetoproteína en suero materno de las cuales en 18 que constituyeron la muestra se les cuantificaron valores por encima de los considerados como normales (mayor o igual a 2 múltiplo de la mediana).

Resultados: el 5.5 % se correspondió con defectos congénitos, en la mayoría de los casos las cifras estuvieron entre 2 y 3 múltiplo de la mediana y el momento de realización entre las 15 y las 16 semanas de gestación. Las causas más frecuentes de alfafetoproteína elevada fueron, la amenaza de aborto y el embarazo múltiple, seguida del bajo peso materno. En el caso de malformación la cifra de alfafetoproteína se encontró por encima de 5 múltiplo de la mediana.

Conclusiones: los niveles elevados de alfafetoproteína en el suero materno son un importante indicador que alerta al asesor genético y al resto de los médicos de asistencia de la embarazada sobre sucesos que amenazan el bienestar materno y fetal.

Palabras clave: alfafetoproteínas, anomalías congénitas/diagnóstico, suero materno.

ABSTRACT

Introduction: dosage of alpha-fetoprotein in maternal serum is a biochemical indicator for the fetal welfare. It is used in genetics for the diagnosis of defects in the neural tube and others.

Objective: to know the conduct of the elevated Alpha-fetoprotein in maternal serum.

Methods: a descriptive transversal study was carried out in the quinquennium 2009 – 2013, in Melena del Sur, Mayabeque province. With a universe of 1280 pregnant women who were performed alpha-fetoprotein in maternal serum, a sample of 18 was constituted and values higher than the ones considered as normal were quantified (higher or similar to 2 multiple of the average).

Results: the 5.5 % corresponded with congenital defects , in most of the cases the figures were between 2 and 3 multiple of the average and the time of performance between 15 and 16 weeks of pregnancy. The most frequent causes of elevated alpha-fetoprotein were, abortion threat and multiple pregnancies followed by maternal low weight. In the case of malformation the figures of alpha-fetoprotein were higher than 5 multiple of the average.

Conclusions: the high levels of alpha-fetoprotein in maternal serum are important indicators that alert the genetic assessors and the rest of the physicians who assist pregnant women about facts that can threat the maternal and fetus well-being.

Key words: alpha-Fetoproteins, congenital abnormalities/diagnosis, maternal serum.

INTRODUCCIÓN

La alfafetoproteína (AFP) es una glucoproteína específica del plasma fetal, miembro de la familia de genes albuminoides, que migra electroforéticamente como una alfa 1 globulina en las proximidades de la banda de la albúmina con la que en ocasiones se enmascara y pasa al suero materno a través de la placenta, es codificada por un gen mapeado en el brazo largo del cromosoma 4. Interviene en varias funciones de importancia para el organismo, como el mantenimiento del volumen intravascular de la circulación fetal, la protección al feto del ataque

inmunológico de los anticuerpos maternos y el transporte de ácidos grasos por el plasma fetal, entre otras.¹⁻³

La AFP es sintetizada a partir de la cuarta semana de gestación fundamentalmente por el hígado, el saco vitelino y en pequeñas cantidades por el riñón, el tracto gastrointestinal y la placenta. Es un marcador bioquímico de valor para el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural (DTN) y otros defectos congénitos del cierre de estructuras. La máxima concentración se alcanza entre la 15 y las 19 semanas de la gestación por lo que este resulta el momento ideal para su dosificación en el suero materno.¹⁻³

Del 97 al 98 % de las AFP elevadas no se corresponden con malformaciones congénitas, sino a otras causas, como son la estimación incorrecta de la edad gestacional, la desnutrición materna, las amenazas de aborto, las implantaciones anómalas de la placenta, los embarazos múltiples, los tumores hepáticos maternos, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la isoimmunización Rh, la sepsis urinaria y otras, ya que esta proteína se considera un indicador bioquímico de bienestar fetal. También puede encontrarse asociado con mayor frecuencia en pérdidas fetales, anomalías placentarias, crecimiento intrauterino retardado, parto pre término y bajo peso al nacer.²⁻⁴

Entre el 2 al 3 % se corresponden con defectos del cierre de estructuras, dentro de ellas las del cierre del tubo neural, de la pared anterior y otros defectos como la agenesia renal bilateral que provoca oligoamnio severo.^{2,3}

Otras causas no relacionadas con el embarazo también se han relacionado con niveles elevados de AFP en adultos como pueden ser el cáncer hepatocelular, los tumores de células germinales no germinomatosos y cánceres gastrointestinales.⁵

Diversos estudios señalan que un programa de pesquisa de defectos del tubo neural (DTN) basado en la determinación de AFP sérica materna, permite detectar aproximadamente el 80 % de las espinas bífidas abiertas y el 90 % de las anencefalías.^{6,7}

En Cuba se lleva a cabo este programa en la atención primaria de salud (APS) desde el año 1982.

El especialista en Medicina General Integral que atiende la gestante realiza la indicación de AFP en la consulta de captación para que se lo realice entre las 15 a 19 semanas de edad gestacional, preferiblemente entre las 15 y 16 semanas. Esta indicación es evaluada por el Asesor Genético en la consulta de clasificación de riesgo, donde rectifica la fecha de realización del mismo a partir de la edad gestacional corregida por ultrasonido del primer trimestre. Ambos profesionales (médico de familia y asesor genético), deben explicar a la gestante el motivo de indicación del estudio.^{1,2}

La extracción se realiza por personal entrenado en el laboratorio clínico de cada área de salud y la gestante debe encontrarse en ayunas para favorecer la obtención del suero con la calidad requerida.

La cuantificación de AFP se realiza con el estuche de reactivos UMELISA AFP® y la lectura, validación e interpretación de los resultados se expresan como Múltiplo de la Mediana (MoM) para cada edad gestacional entre las 15 y 19 semanas ó "> 192" cuando la concentración de la muestra es superior al máximo punto de la curva.^{1,4}

El resultado se considera elevado en aquellas muestras de suero donde se obtienen valores superiores a dos veces el valor de la mediana para la edad gestacional correspondiente (2 MoM) y en líquido amniótico para valores superiores a 2,5 MoM.¹

Conocer el comportamiento de la AFP elevada en el suero materno en un área de salud durante un quinquenio fue la motivación para realizar este trabajo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, acerca del comportamiento de los niveles de AFP en suero materno, en el quinquenio 2009-2013, en el municipio Melena del Sur de la provincia Mayabeque. El universo fue de 1280

gestantes que fueron captadas en la APS a las cuales se les realizó AFP en el periodo analizado, todas con edad gestacional entre 15 y 19 semanas y como muestra 18 gestantes con cifras elevadas de AFP.

Criterios de inclusión

- Gestantes captadas en la APS antes de las 19 semanas de gestación.

Criterios de exclusión

- Gestantes que interrumpieron la gestación antes de la 15 semana.
- Gestantes que se trasladaron a otros municipios antes de la 15 semana.

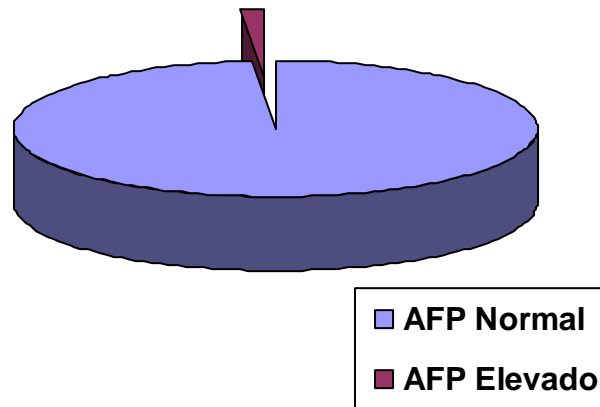
La información se obtuvo de los registros genéticos de la consulta de genética comunitaria y de las historias clínicas de las gestantes, que se encuentran archivadas en dicha consulta. Para el análisis y procesamiento del trabajo se utilizó una computadora y los resultados se expresaron en porcentos.

La investigación se realizó con la información registrada, sin develar la identidad de las gestantes y sin implicar molestias a las mismas.

RESULTADOS

En el gráfico 1 se observa que en el quinquenio se detectaron 18 gestantes con AFP por encima del valor considerado como normal, representando el 1,4 % del total de gestantes evaluadas.

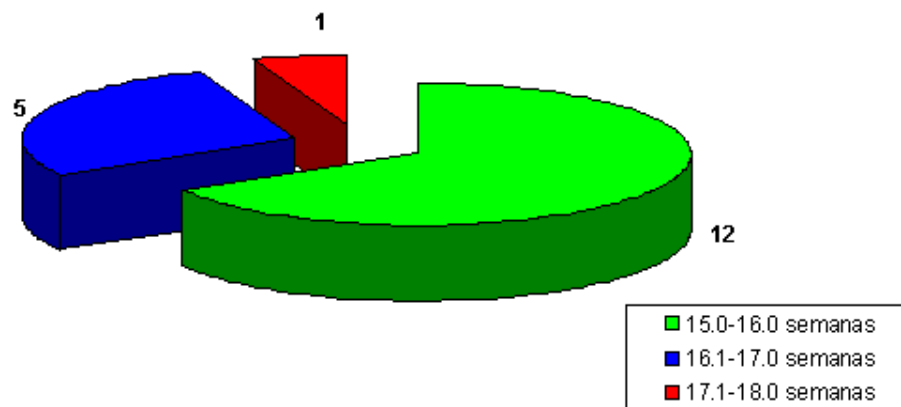
Gráfico 1. Relación de alfafetoproteína normales y elevadas en el quinquenio



Fuente: registro estadístico del departamento de genética

En el gráfico 2 se observa que el mayor número de gestantes con AFP elevadas se realizó el estudio entre las 15 y 16 semanas. Ningún caso se realizó el estudio con más de 18 semanas.

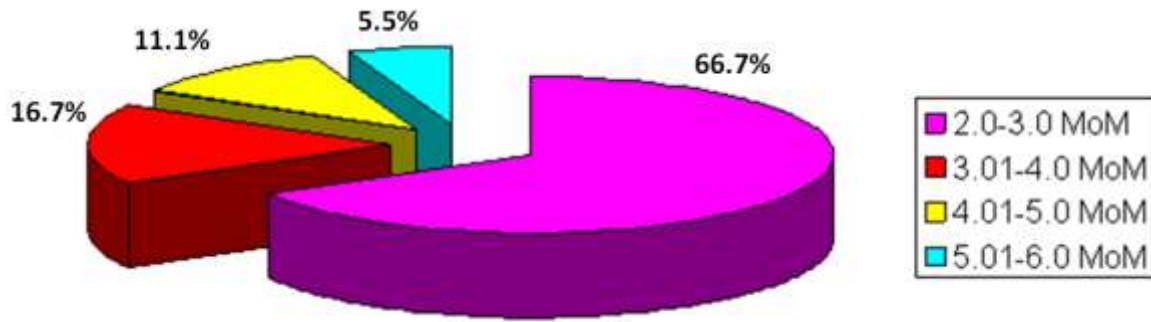
Gráfico 2. Distribución de gestantes con determinaciones de AFP elevadas según edad gestacional.



Fuente: registro Estadístico Departamento de Genética Municipal

En el gráfico 3, según la escala de AFP elevada, más del 60 % se encontraban entre 2 y 3 MoM y no hubo ningún caso con valores superiores a 192 MoM.

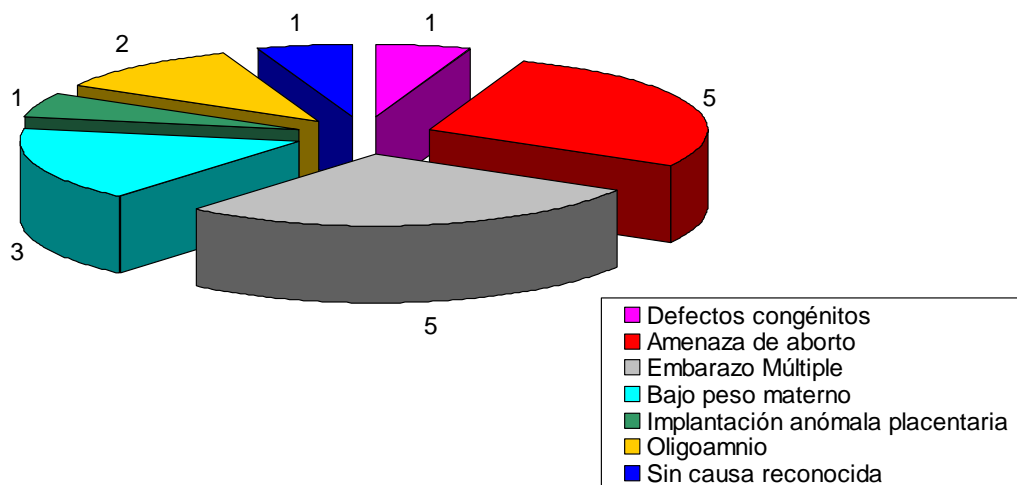
Gráfico 3. Distribución porcentual de gestantes con determinaciones de AFP elevadas según escala de cuantificación.



Fuente: registro Estadístico Departamento de Genética Municipal

En el gráfico 4, se muestran las causas de AFP elevada donde predominaron las de origen materno, dadas por la amenaza de aborto y el embarazo múltiple, seguida del bajo peso materno. Las causas genéticas solo ocuparon el 5,5 % relacionadas con defecto de cierre del tubo neural, corroborado por ultrasonido prenatal como un mielomeningocele.

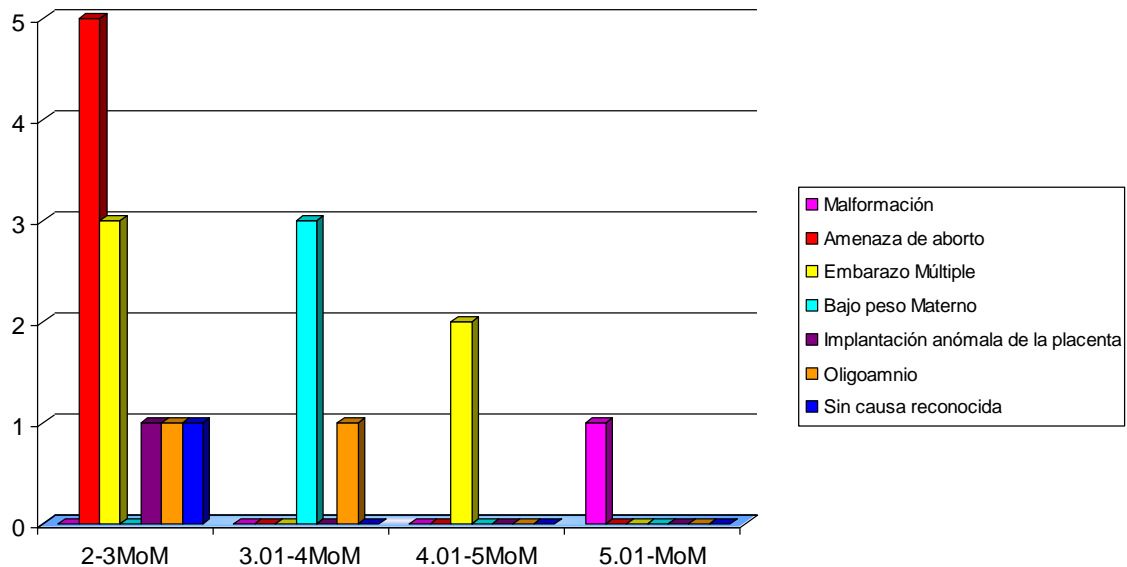
Gráfico 4. Distribución de pacientes según causas de AFP elevada.



Fuente: registro Estadístico Departamento de Genética Municipal

En el gráfico 5, se relacionan las causas de alfafetoproteína elevada con los niveles de esta en suero materno donde se aprecia que la causada por malformación está por encima de 5 MoM, mientras que por otras causas más de la mitad está entre 2 y 3 MoM y ninguna excede los 5 MoM.

Gráfico 5. Distribución de pacientes según valor de la AFP elevada y causas



Fuente: registro Estadístico Departamento de Genética Municipal

DISCUSIÓN

En el quinquenio se detectaron 18 gestantes con AFP por encima del valor considerado como normal, representando el 1,40 % del total de gestantes examinadas, mientras que en otras investigaciones reportan 5,9 % y 7,1 %.^{8,9}

La edad gestacional en que predomina la elevación de la AFP es entre las 15 y 16 semanas, lo cual puede estar dado porque este es el momento en que con mayor frecuencia los especialistas indican dicha prueba; aunque otro autor refiere que es entre la 16 y la 17 semanas.²

Según la escala de AFP elevada, más del 50 % se encuentran entre 2 y 3 MoM, correspondiéndose con otra investigación.² No hay pacientes con más de 192 MoM.

La primera causa de AFP elevada es compartida por la amenaza de aborto, el parto pretérmino y el embarazo múltiple, mientras que en otra investigación son las sin causa.⁸

Otros autores también relacionan los altos niveles de AFP con la amenaza de aborto y de parto pretérmino. En un estudio de cohorte en California, Estado Unidos, donde se analizan los biomarcadores de primer y segundo trimestre proteína plasmática A (PAPP-A) y AFP, se determina que cuando estas están por encima del 95 % son predictores (en ausencia de otras causas demostrables) de parto pretérmino antes de las 37 semanas estableciéndose un riesgo relativo (RR) entre 1,6 – 9,2 (IC – 95 % entre 1,3 – 12,3), mientras que para nacimientos antes de las 35 semanas se establece como RR 1,4 (IC – 95 % entre 0,7 – 3,0).¹⁰

También se relacionan otras causas no genéticas de AFP elevadas como son las alteraciones placentarias, factores inflamatorios, y resultados adversos del embarazo. Entre ellos trastornos de la placentación *abruptio placentae*, placenta previa, increta o percreta.¹⁰⁻¹²

Se plantea que la AFP elevada de causa desconocida puede obedecer a diferentes causas, entre ellos la disrupción de la barrera feto – placentaria, al daño vascular de la placenta por *abruptio* precoz, sangramiento o isquemia placentaria, relacionándose estas como causas de AFP y de resultados adversos del embarazo.^{10,13,14}

La AFP elevada en suero materno causada por malformación está por encima de 5 MoM, mientras que la elevación por otras causas no excede esta cifra y más de la mitad tuvo valores entre 2 y 3 MoM. No se encontraron referencias que relacionen estos dos indicadores.

Dentro de las gestantes estudiadas la causa genética que incrementó los valores de AFP fue un feto con mielomeningocele. Los DTN son un grupo de malformaciones etiológicamente heterogéneo donde se han identificado varios factores de riesgo asociados a su incidencia donde se incluyen el déficit de ácido fólico, edad materna extrema, primíparas, el aborto, el periodo intergenésico corto, la gestación múltiple, obesidad materna, la diabetes materna, el uso de drogas antiepilépticas, entre otras.¹⁵⁻²⁰ En este caso se identifican como factores de riesgo el no uso de ácido fólico preconcepcional y el periodo intergenésico corto.

Con esta investigación se corrobora que los niveles elevados de AFP en el suero materno constituyen un importante indicador que alerta al asesor genético y al resto de los médicos de asistencia de la embarazada sobre sucesos que amenazan el bienestar materno fetal, por lo que su indicación y realización a partir de las 15 semanas de gestación garantiza un mejor seguimiento del embarazo. Los niveles de esta proteína entre 2 y 3 MoM generalmente no obedecen a defectos congénitos en el feto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcheco Teruel B. Programa Nacional de Diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba: 1921-2009. Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet]. 2009 [citado 20 Jul 2014];3(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/rcgc1623010%20esp.htm
2. Lima Iznaga D, Trueba Hidalgo Y. Comportamiento de la Alfafetoproteína como prueba genética de laboratorio, 2005-2009, Boyeros [Internet]. Boyeros: Facultad Enrique Cabrera; 2012. Disponible en: <http://cimfcuba%202012.sld.cu/index.php/xseminarioAPS/2012/paper/view/83/80>

3. Llamos Paneque AJ, Llamos Paneque A, Martínez de Santelices Cuervo A, Powell Castro ZL, Pérez Olivera E. Análisis de las malformaciones congénitas detectadas por el programa alfafetoproteína-ultrasonido genético. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2007 [citado 5 Sep 2014];23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252007000100008&script=sci_arttext
4. Surí González J, Ocaña Gil MA, Liriano Ricabal MR, Días Requeiro L, Masó Rangel A, González Sosa S. El ABC para el diagnóstico y prevención de las enfermedades genéticas en la atención primaria de salud. Medisur [Internet]. 2009 [citado 5 Sep 2014];7(3). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/595/7409>
5. Androutopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-Trimester Maternal Serum hCG and Alpha Fetal Protein Levels: clinical Significance and Prediction of Adverse Pregnancy Outcome. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2014];11(2). Disponible en: <http://endometabol.com/5014.fulltext>
6. Venkataramana NK. Spinal dysraphism. J Pediatr Neurosci [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2014];6(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208922/>
7. Dey M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal Screening Methods for Aneuploidies. N Am J Med Sci [Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2014];5(3):182–190. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632021/>
8. González García R. La Genética Comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2012 [citado 5 Sep 2014];16(6):2-14. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v16n6/rpr02612>.
9. Hernández Triguero Y, Suárez Crespo M, Rivera Esquivel M, Rivera Esquivel VC. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal. Rev

- Ciencias Médicas [Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2014];17(3):80-91. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/1078/pdf>
10. Jelliffe-Pawlowski L, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodovich HM, et al. Association of Early Preterm Birth with Abnormal Levels of Routinely Collected First and Second Trimester Biomarkers. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2014];208(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672244/>
 11. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-Trimester Maternal Serum hCG and Alpha Fetal Protein Levels Clinical Significance and Prediction of Adverse Pregnancy Outcome. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 2013 [citado 5 Sep 2014];11(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693663/>
 12. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol [Internet]. 2010 [citado 5 Sep 2014];115(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410782>
 13. Androutsopoulos G. Marcadores séricos como predictores de mala evolución durante el segundo trimestre de embarazo. Salud (i) Ciencia [Internet]. 2012 [citado 5 Sep 2014];18(8). Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=656561&indexSearch=ID>
 14. Tuuli MG, Odibo AO. The role of serum markers and uterine artery Doppler in identifying at-risk pregnancies. Clin Perinatol [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2014];38(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353086/>
 15. Agrawal A, Sampley S. Spinal dysraphism: A challenge continued to be faced by neurosurgeons in developing countries. Asian J Neurosurg [Internet]. 2014 [citado 5 Sep 2014];9(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129580/>

16. Czeizel AE, Bártfai Z, Bánhidly F. Primary prevention of neural-tube defects and some other congenital abnormalities by folic acid and multivitamins: history, missed opportunity and tasks. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2014];2(4). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110861/pdf/10.1177_2042098611411358.pdf
17. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* [Internet]. 2010 [citado 5 Sep 2014];50(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20184644/>
18. Bánhidly F, Puhó EH, Czeizel AE. Efficacy of medical care of epileptic pregnant women based on the rate of congenital abnormalities in their offspring. *Congenit Anom (Kyoto)* [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2014];51(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039911/>
19. Bánhidly F, Dakhlaoui A, Puhó EH, Czeizel AA. Is there a reduction of congenital abnormalities in the offspring of diabetic pregnant women after folic acid supplementation? A population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2014];51(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039913/>
20. Czeizel AE, Bánhidly F. Review Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2011 [citado 5 Sep 2014];14(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21378556/>