

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**VALOR DE LA ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA COMO  
PREDICTOR DE PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO EN  
GESTANTES AÑOSAS EN EL HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE  
ECHEGARAY**

**Tesis para optar el Título de Médico Cirujano**

**AUTOR:**

**CONSUELO MABEL CABANILLAS CATALÁN**

**ASESOR:**

**Dr. HUMBERTO HASHIMOTO PACHECO**

**Trujillo – Perú**

**2015**

## **MIEMBROS DEL JURADO**

**PRESIDENTE : Dr. CESAR HERRERA GUTIÉRREZ**

**SECRETARIO : Dr. JOSE CHAMAN CASTILLO**

**VOCAL : Dr. CESAR VALDERRAMA DIAZ**

**ASESOR:**

**DR. HUMBERTO HASHIMOTO PACHECO.**

**CO ASESOR:**

**DR. HECTOR RODRIGUEZ BARBOZA**

## DEDICATORIA

A Dios que me ha dado  
la vida, fortaleza y fuerza de voluntad para  
seguir mis ideales y saber sobrellevar  
frente a los obstáculos.

por su

infinito amor,

errores siempre

apoyo y

A mi madre Consuelo Catalán

incondicional apoyo e

porque a pesar de mis

estuvo ahí dándome su

siempre creyó en mí te amo  
madre.

A mi padre Orlando Cabanillas que siempre  
fue su anhelo que llegue a ser médico y lo  
cumplí y sé que desde el cielo me cuidas  
y guía ,te dedico mi logro padre.

A mi hijo Orlando Medina mi motor y motivo  
para salir adelante y mi fuerza para no tropezar.

A mi hermano Samuel Cabanillas que siempre  
estuvo junto a mí, brindándome su apoyo,  
muchas veces poniéndose el papel de padre,  
eres mi ejemplo.

A mi esposo Omar Medina por siempre  
estar a mi lado en las buenas y en las malas.

A mis hermanas por su apoyo moral y su cariño.

Consuelo Cabanillas Catalán

### **AGRADECIMIENTO**

**Agradesco en primer lugar a Dios quien me dio la vida y la ha llenado de bendiciones en todo este tiempo, a él que con su infinito amor me ha dado la sabiduría suficiente para culminar mi carrera universitaria.**

**Quiero expresar mi más sincero agradecimiento, reconocimiento y cariño a mi madre Consuelo y mi padre Orlando que esta en el cielo por todo su esfuerzo para darme la mejor herencia mi profesión y hacer de mi una persona de bien, gracias por los sacrificios y la paciencia que demostraron todos estos años; gracias a ustedes he llegado a culminar esta carrera a la cual amo tanto Gracias a mis hermano Samuel, por incansable apoyo y consejos A mis hermanas Araceli, Lesly y Mirella quienes han sido mis amigos fieles y sinceros, en los que he podido confiar y apoyarme para seguir adelante.**

**Gracias a a mi esposo Omar por estar siempre a mi lado y apoyarme, a mi hijo Orlando por que me dio esa fuerza para seguir adelante  
Agraddesco también de manera especial a Dr Hashimoto asesor de mi tesis quién con sus conocimientos y apoyo supo guiar el desarrollo de la presente tesis desde el inicio hasta su culminación.  
“Ahora podemos decir que todo lo que somos es gracias a todos ustedes”**

## **PRESENTACIÓN**

Por medio del presente saludo a los miembros del jurado, asesores, colaboradores que revisaron mi tesis elaborada. Cuyo título es: “Valor de la alfafetoproteína sérica como predictor de parto pretermino espontaneo en gestantes añosas atendidas en el Hospital Victor Lazarte Echegaray ”, el cual presento el día de hoy para poder obtener el título profesional de Médico Cirujano.

MUCHAS CRACIAS

## INDICE DE CONTENIDOS

INDICE.....	7
RESUMEN .....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUCCION.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	19
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES.....	38
SUGERENCIAS.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
Anexos:.....	42

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la alfafetoproteína sérica materna elevada tiene valor como predictor de parto pretérmino en gestantes añosas atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo, analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 120 gestantes añosas según criterios de inclusión y exclusión distribuidos en dos grupos: gestantes con parto parto pretérmino y gestantes con parto atérmino.

**Resultados:** Se estudió a 120 gestantes añosas que fueron atendidas en el servicio de ginecología a las cuales se realizó la prueba de alfafetoproteína en suero materno en el hospital Victor Lazarte Echegaray ,por ello tuvimos finalidad realizar en dicho grupo de estudio si la alfafetoproteína es un predictor de parto pretérmino; donde se determinó que la frecuencia de alfafetoproteína sérica materna elevada en las pacientes con parto pretérmino fue de 70 % y en gestantes añosas que presentaron parto atérmino fue de 18% respectivamente, encontrándose una ( $p < 0.01$ ) (cuadro 3), además de un riesgo relativo significativo  $> 1$  , (3.18 – 17.44).

**Conclusiones:** La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la alfafetoproteína sérica materna como predictor de parto pretérmino fueron de 70%, 82%, 67% y 84%, es decir; que los niveles de alfafetoproteína sérica materna elevada tiene valor predictivo de parto pretérmino espontáneo.

**Palabras Clave:**Alfafetoproteína serica materna, valor predictor, parto pretérmino.

### **ABSTRACT**

**Objective:**Determine if elevated alfafetoprotein has predictive value related to preterm delivery at Victor LazarteEchegaray Hospital.

**Methods:** Was conduced a analitic, observational, retrospective, cases and controlsinvestigation. The study population was conformed for 120older pregnant women inclusion and exclusion criteries distributed in 2 groups: with or without preterm delivery.

**Results:** We studied 120 apthous pregnant women who were treated in gynecology service to which the alpha fetoprotein test was conducted in maternal serum in the hospital Victor Lazarte Echegaray, the asociarsi no predictive value between elevated serum alpha-fetoprotein and preterm birth found that the frequency of elevated serum alpha-fetoprotein breast in patients with preterm delivery was 70 % and in aged pregnant women who had atérmino delivery was 18 %, respectively , finding one (  $p < 0.01$ ) (Table 3 ) , and a relative risk significantly  $> 1$  ( 3.18 - 17.44 ) .

**Conclusions:** Sensibility, especificity, positive and negative predictive value of alfafetoprotein to predict preterm delivery were 70%, 82%, 67% y 84%.Levels of elevated alfafetoprotein has value to predict preterm delivery.

**Kewwords:** Elevated alfafetoprotein, predictive value, preterm delivery.

## I. INTRODUCCION

### 1.1. Marco teórico:

Normalmente el cérvix permanece cerrado a lo largo del embarazo, empezando a perder su fuerza por el borramiento y la dilatación gradual después de las 37 semanas de gestación; sin embargo, algunos cambios cervicales pueden evidenciarse desde el segundo trimestre, lo cual incrementa el riesgo de parto pretérmino.

El último trimestre del embarazo es necesario para la maduración de los pulmones fetales y de otros órganos en su preparación para la vida extrauterina; si este proceso es interrumpido por un nacimiento anticipado las oportunidades de sobrevivencia de los neonatos se ven severamente disminuida<sup>1,2</sup>.

Las consecuencias de la prematuridad tanto para la madre como para el neonato, se extienden más allá del periodo perinatal, se conoce que las madres que tengan un producto pretérmino muestran un patrón que influye en el curso y evolución de los embarazos siguientes e incrementa el riesgo de enfermedad vascular y metabólica a largo plazo, mientras que para los recién nacidos la prematuridad aumenta el riesgo

de mortalidad infantil y la discapacidad entre los sobrevivientes. Asimismo para los sistemas de salud representa un significativo costo económico<sup>3,4</sup>.

En este sentido, es fundamental reconocer la importancia de la detección temprana de parto pretérmino, puesto que tanto la inadecuada eficacia de la terapia tocolítica como la ausencia de criterios fiables para la selección de poblaciones de riesgo, constituyen dos de los grandes factores que contribuyen al importante número de parto pretérmino que ocurren cada año. De igual forma, otras opciones terapéuticas disponibles como el cerclaje cervical, el reposo en cama o los antibióticos, no han demostrado ser efectivos para el control del parto pretérmino, puesto que las contracciones uterinas y los cambios cervicales que lo acompañan son el resultado tanto de diferentes condiciones patológicas conocidas como de otros factores no determinados<sup>5,6</sup>.

Diversos marcadores clínicos además de los cambios en el cérvix, como las contracciones uterinas, los cambios de conducta del feto, el sangrado vaginal y algunos sistemas de puntuación de riesgo, han sido utilizados para predecir la inminencia de parto pretérmino; no obstante, ninguno de ellos tiene una sensibilidad > 50%, lo cual evidencia la necesidad de buscar marcadores bioquímicos o inmunológicos objetivos que pudieran identificar con mayor seguridad y rapidez aquellas embarazadas con riesgo elevado de parto pretérmino y permitir así un diagnóstico oportuno y el establecer un criterio de decisión para el correcto tratamiento<sup>7</sup>.

En la actualidad han surgido diversas pruebas o marcadores para la predicción del parto pretérmino, a fin de superar esta debilidad del examen obstétrico; entre ellas se encuentran la medición ecográfica del cuello uterino, la determinación de citoquinas o fibronectina fetal en secreciones vaginales, y recientemente marcadores séricos como la **alfafetoproteína (AFP)**.

La cuantificación de la **alfafetoproteína** en suero materno se ha convertido en un examen complementario de gran valor en la práctica obstétrica en los últimos años, ya que esta proteína es un importante marcador bioquímico para el seguimiento y evaluación del embarazo; describiéndose en las gestaciones simples un riesgo incrementando tanto para parto pretérmino como otras complicaciones obstétricas<sup>8</sup>.

La **alfafetoproteína**, es una glucoproteína sintetizada principalmente por el hígado fetal normal, la cual se encuentra en altas concentraciones en el suero fetal y bajo circunstancias normales, cantidades muy pequeñas pero medibles pasan a la circulación materna desde el compartimiento del líquido amniótico .

Su producción se inicia en la cuarta semana de gestación y alcanza concentraciones máximas en la décima segunda semana, contribuyendo también en su producción el saco vitelino y el tubo digestivo <sup>11</sup>.

A medida que el feto crece y produce más **AFP**, la cantidad en la sangre de la madre aumenta. Entre las semanas 15 y 20 de embarazo, se puede ofrecer la prueba de alfafetoproteína en suero materno (MSAFP, por sus siglas en inglés). Por lo general, forma parte de un conjunto de pruebas que se usan para detectar problemas genéticos, conocido como prueba de detección cuádruple. La prueba de sangre para AFP determina cuánta cantidad de esta proteína hay en la sangre. Las otras pruebas miden los niveles de otras hormonas del embarazo, incluyendo estriol, gonadotropina coriónica humana (GCH) e inhibina A<sup>11</sup>.

Según la edad gestacional, se ha encontrado que concentraciones anormales de la alfafetoproteína sérica medidas durante el desarrollo fetal se correlacionan con defectos estructurales congénitos; como resultado de alteraciones genéticas o agresión teratogénica; considerando que la condición de gestante añosa, según la FIGO define a la embarazada en “edad materna avanzada” como aquella que presenta su gestación a los 35 años o más. Otros términos comúnmente usados son

“añosa”, “madura” y “tardía”. Los 35 años, se ha establecido como límite de embarazada en edad avanzada porque a partir de esta edad se inicia el incremento progresivo del riesgo para síndrome de Down y otras alteraciones cromosómicas, por tanto es el límite para practicar las pruebas necesarias con objeto de detectar estas anomalías y para tratar otros posibles problemas que van asociados a la edad materna; es por ello que el dosaje de **alfafetoproteína** sérica materna se incluye como parte del tamizaje de alteraciones cromosómicas fetales en las gestantes mayores de 35 años<sup>10</sup>.

La ventana óptima para el muestreo de la **alfafetoproteína** en suero materno se encuentra entre las 15 y 20 semanas de gestación, durante ese tiempo las concentraciones de alfafetoproteína en suero materno se incrementan en aproximadamente 12 a 15% por semana, habitualmente las concentraciones se encuentran entre 82 y 230 ng/ml<sup>11</sup>.

El incremento de la **alfafetoproteína** sérica materna podría derivar de mayor síntesis de esta proteína en el hígado fetal, en respuesta a situaciones de estrés o infección antenatal, lo que incrementa la concentración de alfafetoproteína en líquido amniótico. Sin embargo, la elevación de alfafetoproteína en líquido amniótico no ha demostrado mantener una correspondencia significativa con un pronóstico fetal adverso o con el desarrollo de complicaciones obstétricas<sup>11</sup>.

El estudio anatómico-patológico de la placenta procedente de gestaciones, que presentaron valores elevados de alfafetoproteína de sangre materna, muestran alteraciones de origen isquémico y corioamnionitis grave, procesos que son causas potenciales de rotura prematura de membranas. Que es la causa más frecuente de prematuridad. La correlación entre un valor elevado de AFP sérica materna y el parto pretérmino, que identifique a las gestantes en riesgo permitirá iniciar medidas

terapéuticas que mejoren las posibilidades de sobrevivencia y calidad de vida del RN<sup>12</sup>.

**Anfuso S**, (Italia, 2009); llevaron a cabo una investigación con el objeto de precisar la utilidad de la **AFP** sérica materna en relación a la predicción de desenlaces adversos en gestantes de alto riesgo por medio de un estudio retrospectivo de cohortes tomando como punto de referencia los percentiles identificados para la población se distinguieron 2 grupos en 16747 gestaciones de las cuales se registraron resultados anormales en 105 de ellos de los cuales se retiraron a 21 por presentar malformaciones fetales y en las gestaciones restantes se verificó una asociación significativa entre valores elevados de la AFP y la aparición de desenlaces adversos dentro de ellos parto pretérmino ( $p < 0.05$ ); entre otros desenlaces neonatales y maternos<sup>13</sup>.

**Dugoff y Col.** (Cuba, 2009), estimaron el efecto de los niveles de AFP sobre algunas complicaciones obstétricas incluidas el parto pretérmino. Se trató de un estudio multicéntrico que tomó los datos de los programas de despistaje de aneuploidias realizados en el primer y segundo trimestre en 33.145 embarazos, una vez excluidas las pacientes con anomalías fetales. Sus resultados determinaron que la elevación aislada de la AFP se presentó en el 3,42% de los casos y se asoció con parto pre término cuando se excluyeron las preeclámpticas y los casos de bajo peso al nacer (OR: 2.58, IC95% 1.19 –5.60,  $p = 0,017$ ); en virtud a estos resultados, concluyeron que la AFP podría ser útil para predecir el riesgo de complicaciones perinatales<sup>14</sup>.

**Salazar G. et al** (Venezuela, 2010), determinaron el papel de la **AFP** como predictor de parto pretérmino a través de un estudio clínico, de cohorte, no experimental, en la que participaron 170 pacientes, 85 con factores de riesgo de parto pretérmino (grupo estudio), y 85 pacientes sin factores de riesgo de parto pretérmino y sin patología (grupo control), a las cuales se les tomó una muestra de

sangre en el segundo trimestre para evaluar los niveles **de AFP**; encontrándose una asociación entre el aumento de los valores de AFP, en suero materno y el parto pretérmino ( $X^2 = 19,30$ ;  $p < 0,05$ );  $RR = 8$  IC 95% (2,50-25,57); sensibilidad = 79,41%, especificidad = 81,62%, VPP= 51,92%, VPN = 94,07%, prevalencia = 20%, exactitud = 80,51 %; concluyendo que la AFP tiene capacidad predictiva de parto pretérmino; por lo cual se recomienda su utilización en el embarazo de riesgo de parto pretérmino<sup>15</sup>.

**García R, et al** (México, 2011), se propusieron establecer la relación entre resultados perinatales adversos (obstétricos y neonatales) y las concentraciones **de AFP** en suero materno en unidades múltiples de la mediana. Dicho estudio representó una investigación prospectiva, de cohorte, en la que se evaluaron los desenlaces perinatales de 283 mujeres embarazadas, a quienes se les determinó la concentración sérica de AFP entre las 15 y 20 semanas de gestación. Los resultados de este estudio determinaron que con el punto de corte de 1.5 unidades múltiples de la mediana se encontró un incremento en los resultados perinatales adversos; aumentando el riesgo de parto pretérmino ( $RR: 1,77$ ; IC 95%: 1,04 - 3,03), y restricción del crecimiento intrauterino ( $RR: 2,86$ ; IC 95%: 1,74 - 4,68). Por tanto, se concluyó que existe relación entre el resultado perinatal adverso y las concentraciones anormales de AFP, por lo cual la evidencia de aumento en la concentración de AFP en fetos sin defectos congénitos debe orientar al clínico a otros desenlaces perinatales adversos e integrarlos a la asesoría de riesgo<sup>16</sup>.

**Urdaneta J, et al** (Chile, 2013); llevaron a cabo un estudio con el objeto de relacionar las concentraciones de la AFP sérica con la ocurrencia de parto pretérmino en embarazadas con y sin factores de riesgo a través de una investigación predictiva y comparativa aplicada, que incluyó 60 embarazadas con y sin factores de riesgo (n= 30 para cada grupo), a las que se les determinó la AFP sérica en el segundo trimestre de gestación; siguiéndose hasta la culminación del

embarazo; observando que las concentraciones de alfafetoproteína en gestantes con factores de riesgo fueron significativamente mayores ( $341,35 \pm 183,51$  ng/dl vs.  $238,63 \pm 110,46$  ng/dl;  $p < 0,05$ ); asimismo, el diagnóstico de parto pretérmino se efectuó en 43,33% de las gestantes con factores y en 13,33% sin factores de riesgo ( $p < 0,05$ ). Esta prueba presentó en gestantes con factores de riesgo tasas más altas de sensibilidad (77%), especificidad (76%), valor predictivo positivo (71%) o negativo (81%), en tanto que el riesgo de parto pretérmino fue significativo (OR [IC95%] = 10,833 [1,961-59,835];  $p < 0,05$ ); concluyendo que existe una relación entre la elevación de las concentraciones de AFP y la presencia de parto pretermino<sup>17</sup>.

#### **IDENTIFICACION DEL PROBLEMA:**

Anualmente acontecen en el mundo alrededor de 13 millones de partos pretérmino, la mayoría en países en desarrollo, donde el nacimiento pretérmino constituye el componente principal de la morbilidad perinatal; representando un problema por las complicaciones neonatales graves que suelen ocurrir, las cuales son peores para el recién nacido más pequeño y con menor edad gestacional<sup>1</sup>.

El parto pretérmino aporta en todo el mundo más del 70% de la morbilidad neonatal, con una incidencia entre 7 % y 12 % en los Estados Unidos de Norteamérica. A pesar del incremento del uso de tocolíticos la incidencia de parto pretérmino ha permanecido sin cambios, tanto en la mayoría de los países europeos como en los Estados Unidos de Norteamérica ha permanecido alrededor del 8%<sup>2</sup>.

De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud en América Latina y el Caribe cada año nacen cerca de 12 millones de niños, de los cuales 400,000 mueren antes de cumplir cinco años, 270,000 en el primer año de vida, 180,000

durante el primer mes de vida y 135,000 por prematuridad. La situación es aún más grave en infantes con prematuridad extrema, menos de 32 semanas de embarazo, entre quienes una quinta parte no sobrevive el primer año y hasta 60% de los supervivientes tiene discapacidades neurológicas<sup>3</sup>.

### **1.3. Justificación**

Tomando en cuenta que el parto pretérmino es una condición que se presenta con relativa frecuencia en nuestro medio y aun cuando los avances tecnológicos han traído como consecuencia lógica un incremento en las expectativas de vida en particular de aquel grupo con prematuridad severa, es frecuente identificar el impacto de esta complicación en función de un incremento de resultados neonatales adversos; es por ello que resulta de particular importancia tratar de identificar la mayor cantidad de condiciones o elementos predictores relacionadas con esta patología para de esa manera enfocarse en la identificación del riesgo de esta patología en aras de conseguir un manejo precoz y oportuno; en este sentido se han publicado investigaciones que establecen una relación significativa entre los valores de AFP durante el segundo trimestre de gestación y el desarrollo de parto pretérmino; considerando por otra parte que en la revisión bibliográfica desarrollada no se encontraron investigaciones similares en nuestro medio.

### **1.4. Problema:**

¿Tiene la alfafetoproteína sérica materna valor predictivo de parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray?

### **1.5. Objetivos**

### **Objetivos generales:**

- Determinar el valor de la alfafetoproteína sérica materna como predictor de parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar la proporción de gestantes que presentaron parto pretérmino. con alfafetoproteína sérica materna elevada.
- Determinar la proporción de gestantes que presentaron parto a término. con alfafetoproteína elevada.
- Determinar el valor predictivo positivo de la alfafetoproteína para parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas.
- Determinar el valor predictivo negativo de la alfafetoproteína para parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas.
- Determinar el Odds ratio de la prueba.

## **1.6 Hipótesis (si corresponde)**

### **Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):**

La alfafetoproteína no tiene valor predictivo de parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Hipótesis alterna (Ha):**

La alfafetoproteína tiene valor predictivo de parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**II. MATERIAL Y METODOS**

**2.1. Población Universo:**

Gestantes añosas cuyo parto fue atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**2.2. Población de Estudio:**

1,200 gestantes añosas cuyo parto fue atendido en el servicio obstetricia atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Enero 2005 – Diciembre 2014.

**2.3. Unidad de Análisis**

Gestante añosa con alfafetoproteína positiva y cuya gestación termino en parto pretérmino, en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Enero 2005 – Diciembre 2014. Que en el presente estudio corresponde con el caso.

**2.4. Unidad de Muestreo**

Historia clínica de gestantes añosa cuyo parto fue atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Enero 2005 – Diciembre 2014.

**2.5. Muestra:**

El estudio fue realizado en 120 gestantes añosas, de las cuales 40 tuvieron parto pretérmino que corresponde al grupo de casos y 80 parto a término que

corresponde al grupo control. Lo que resulta de trabajar con una población N de 1200, un P1 de 77% (sensibilidad) y un P2 de 24 % (complemento de especificidad) de la prueba reportada en estudio previos<sup>17,2</sup>. Que se determinó con la fórmula para 2 grupos poblacionales<sup>18</sup>:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$p_1$  = Sensibilidad de la escala

$p_2$  = Especificidad

$r$  = cociente de prevalencia de positivos (prueba positiva) sobre prevalencia de negativos (prueba negativa).

$n$  = Número de pacientes por grupo

$d$  = Valor nulo de las diferencias en proporciones =  $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$  para  $\beta = 0.20$

$P1 = 0.77$ <sup>17</sup>

$$P2 = 0.24^2$$

R: 2

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 40$$

GRUPO 1 : (gestantes añosas con parto pretermino) = 40 casos

GRUPO 2 : (gestantes añosas con parto a término) = 80 controles

### **Criterios de selección:**

- **Criterios de Inclusión(casos)**

Gestantes añosas con embarazo único.

Gestantes con control prenatal adecuado

Estudio de alfafetoproteína entre la 15 y 20 semanas de gestación.

Parto pretérmino (menor de 37 semanas)

### **Criterios de Inclusión(controles)**

- Gestantes añosas con embarazo único.

- Gestantes con control prenatal adecuado

- Estudio de alfafetoproteína entre la 15 y 20 semanas de gestación.

- Parto a término (mayor de 37 y menor de 41 semanas)

**Criterios de Exclusión:(casos y controles)**

- Gestantes con pielonefritis aguda durante la gestación.
- Gestantes con historia de amenaza de aborto.
- Gestantes con cerclaje de cuello uterino.
- Gestantes con parto pretérmino por indicación médica.
- Gestantes con ruptura prematura de membranas.
- Gestantes con hemorragia del tercer trimestre.
- Gestantes cuyos neonatos tengan malformaciones congénitas o trisomías.

**2.6. Tipo de estudio:**

Analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles.

**2.7. Diseño de Estudio:**

		PARTO PRETERMINO	
		SI	NO
ALFAFETOPROTEINA	ELEVADO	a	b
	NORMAL	c	d

**SENSIBILIDAD:**  $a / a + c$

**ESPECIFICIDAD:**  $d / b + d$

**VALOR PREDICTIVO POSITIVO:**  $a / a + b$

**VALOR PREDICTIVO NEGATIVO:**  $d / c + d$

## 2.8. Variables y escalas de medición:

VARIABLES	DIMENSION	DEF. OPERACIONAL	INDICADORES	CRITERIO OBSERVABLE
<b>Alfa feto</b> <b>proteína,</b> dependiente, cuantitativa, nominal	Normal	Glucoproteína sintetizada hígado fetal normal. Cuyo valor en suero materno es entre 82 a 230 ng/ml	82 ng/ml 230 ng/ml en suero materno	( Si ) (No)
	Elevado	Valor en suero materno es mayor 230 ng/ml	Mayor s 230 ng/ml , en suero materno	
<b>INDEPENDIENTE:</b> <b>Parto pretérmino</b> Independiente, cualitativa, ordinal e intervalo	prematureo	Se considera cuando el parto ocurre entre las 24 y las 37 semanas.	Edad gestacional confirmada por ECO del primer trimestre	( Si ) (No)
	Prematureo extremo	Se considera cuando el parto ocurre entre las 29 y las 32 semanas.		( Si ) (No)
	Inmaduro	Se considera cuando el parto ocurre entre las 22 y las 28		( Si ) (No)

		semanas.		
--	--	----------	--	--

## 2.9. Definiciones operacionales:

**Parto Pretérmino:** Se considera cuando el parto ocurre entre las 22 y las 37 semanas de gestación tomando como criterio para la edad gestacional la fecha de última regla o los hallazgos de una ecografía del primer trimestre<sup>14</sup>.

**Alfafetoproteína normal :** Valor de alfafetoproteína en suero materno, entre las 15 y 20 semanas de gestación cuyo valor está comprendido entre 82 y 230 ng/ml empleando el método inmunoensayo enzimático <sup>15</sup>.

**Alfafetoproteína elevada:** Valor de alfafetoproteína en suero materno, entre las 15 y 20 semanas de gestación cuyo valor sea superior a 230 ng/ml empleando el método inmunoensayo enzimático <sup>15</sup>.

**Gestante Añosa:** La FIGO define a la embarazada en “edad materna avanzada” como aquella que presenta su gestación a los 35 años o más. Otros términos comúnmente usados son “añosa”, “madura” y “tardía”<sup>1</sup>

## 2.10 Procedimientos:

Ingresaron al estudio las gestantes añosas cuyo parto fue atendido en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Enero 2005 – Diciembre 2014 y que cumplieron con los criterios de selección correspondientes a las cuales se les realizó el dosaje de AFP entre las 15 y 20 semanas como parte de la estrategia de screening de malformaciones fetales de ESSALUD.

Se solicitó la autorización correspondiente y se identificaron las historias clínicas de los pacientes.

1. Se realizó la distribución de las historias clínicas por medio de muestreo aleatorio simple según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio.
2. Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).
3. Se tomó en cuenta los valores de la AFP sérica en nanogramos / mililitro; tomando como referente para valor aumentado el punto de corte de 230 ng/ml correspondiente al percentil 90
4. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
5. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

#### **2.10. Procesamiento y análisis de la información:**

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 21.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

##### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias esto para las variables cualitativas y medidas de centralización y de dispersión para las variables cuantitativas.

### **Estadística Analítica:**

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi cuadrado para promedios; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas.

Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

### **Estadígrafo propio del estudio:**

Se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la AFP en relación con parto pretérmino en este tipo de gestantes.

### **2.12 . Aspectos éticos:**

La presente investigación contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de pruebas diagnósticas en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)<sup>19</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>20</sup>.

### III.- RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY periodo 2005 –2014:**

Características	Parto pretermino (n=40)	Parto a término (n=80)	Significancia
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Edad materna:</b> - <b>Promedio</b> - <b>Rango</b>	38.3 (35-43)	39.6 (35– 45)	T student: 0.45 p>0.05
<b>Paridad:</b> - <b>Promedio</b> - <b>Rango</b>	2.1 (1 - 3)	2.6 (1 - 3)	T student: 0.56 p>0.05
<b>Procedencia</b> - <b>Urbano</b> - <b>Rural</b>	37(83%) 8(17%)	40 (88%) 5(12%)	Chi cuadrado: 1.38 p>0.05

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY-Archivo de historias

clínicas: 2005-2014.

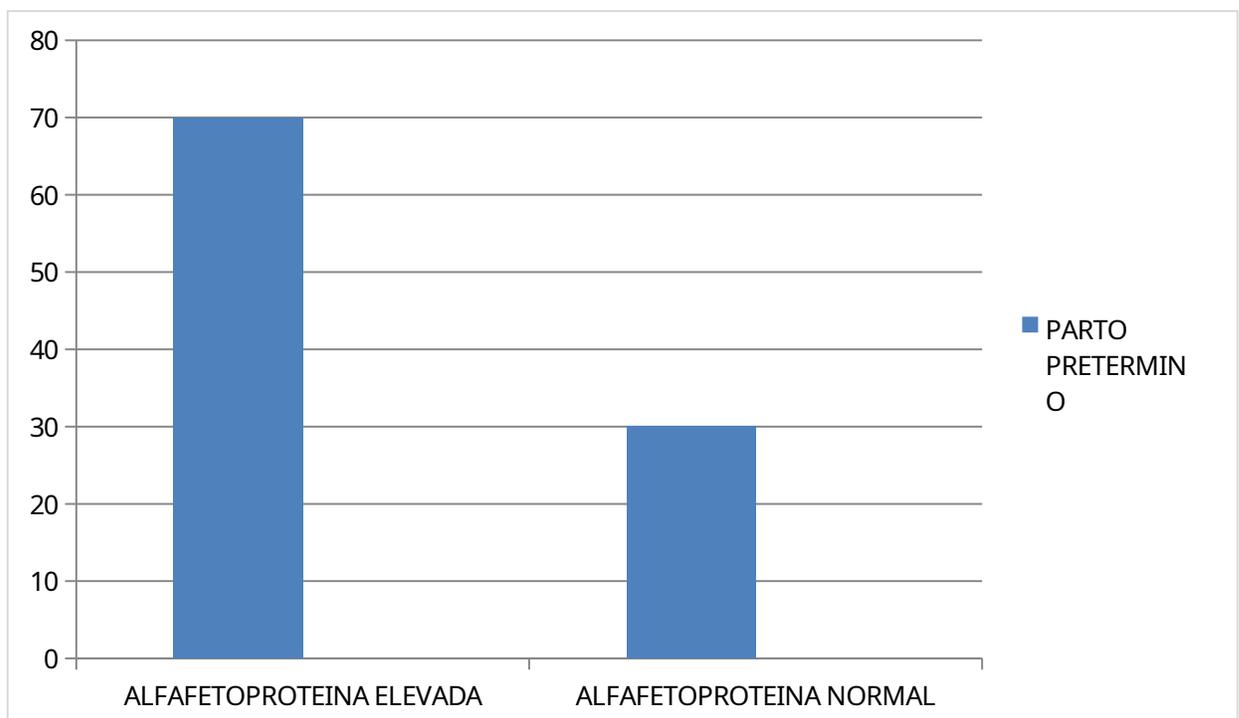
**Tabla N° 02: Frecuencia de alfafetoproteína sérica elevada en gestantes añosas con parto pretérmino en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2005 –2014:**

<b>Parto pretermino</b>	<b>Alfafetoproteína elevada</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Si</b>	28 (70%)	12 (30%)	<b>40 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY-Archivo de historias clínicas: 2005-2014.

La frecuencia de alfafetoproteína sérica elevada en gestantes añosas que tuvieron parto pretérmino fue de  $28/40 = 70\%$

**Gráfico N° 01: Frecuencia de alfafetoproteína en suero materno elevado en gestantes  
añosas con parto pretérmino en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2005 –  
2014:**



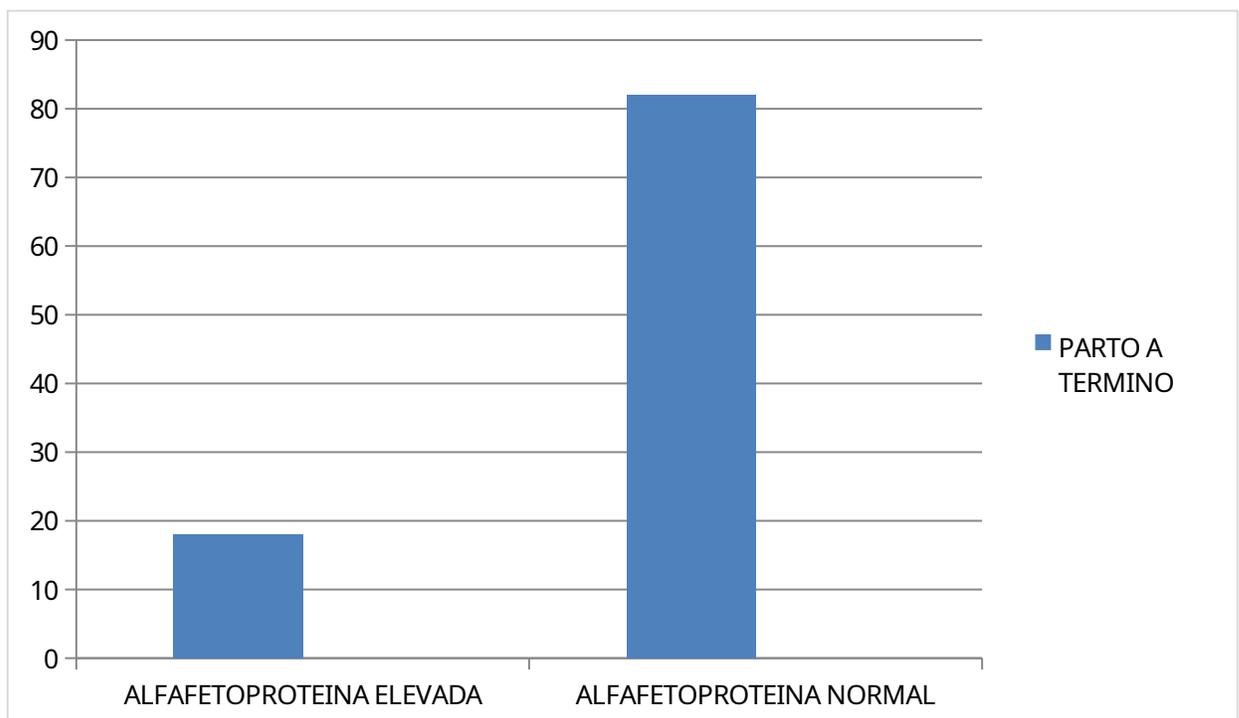
**Tabla N° 03: Frecuencia de alfafetoproteína sérica elevada en gestantes añosas con parto a termino en el Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY periodo 2005 –2014:**

<b>Parto a termino</b>	<b>Alfafetoproteína elevada</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Si</b>	14 (18%)	66 (82%)	<b>80 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY-Archivo de historias clínicas: 2005-2014.

La frecuencia de alfafetoproteína en suero materno elevado en gestantes añosas que presentaron parto a término fue de  $14/80 = 18\%$

**Gráfico N° 02: Frecuencia de alfafetoproteína en suero materno elevado en gestantes añosas con parto a termino en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2005 –2014:**



**Tabla N° 04: Valor de la alfafetoproteína sérica como predictor de parto pretérmino espontáneo en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2005 –2014:**

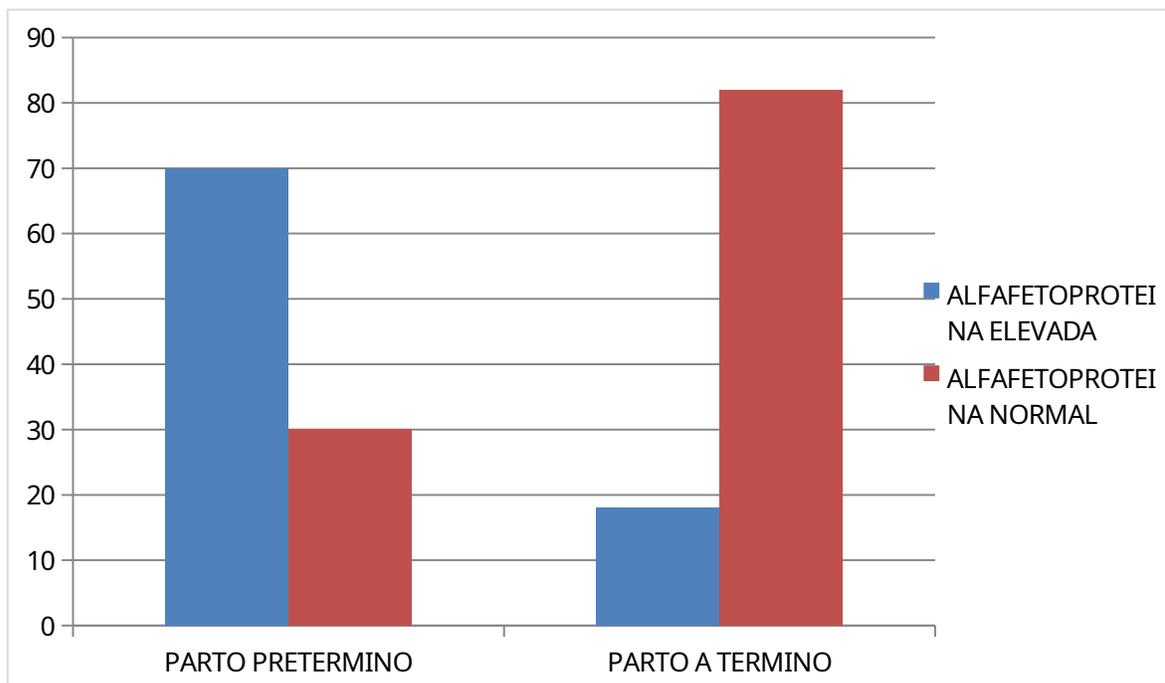
Alfafetoproteína elevada	Parto pretérmino		Total
	Si	No	
Si	28 (70%)	14(18%)	<b>42 (100%)</b>
No	12(30%)	66(82%)	<b>78(100%)</b>
Total	<b>40 (100%)</b>	<b>80(100%)</b>	<b>120</b>

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY-Archivo de historias clínicas: 2005-2014.

- Chi cuadrado: 35.4
- $p < 0.01$ .
- Odds ratio: 11
- Intervalo de confianza al 95%: (3.18 – 17.44)
- Sensibilidad: 70% Especificidad: 82% VPP: 67% VPN: 84%

En el análisis se observa que la alfafetoproteína en suero materno elevado expresa riesgo de parto pretérmino espontáneo a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio  $> 1$ ; esto expresa este mismo riesgo a nivel poblacional, quiere decir que un intervalo de confianza al 95%  $> 1$ , expresa significancia estadística de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de P es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que la alfafetoproteína es un predictor de parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas.

**GráficoN° 03: Valor de la alfafetoproteína sérica como predictor de parto pretérmino espontáneo en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2005 –2014:**



La frecuencia de alfafetoproteína en suero materno elevado en el grupo con parto pretérmino fue de 70% mientras que en el grupo con parto a término fue de 18%.

#### IV. DISCUSION:

En la presente investigación la totalidad de la muestra estudiada como correspondía a un estudio de casos y controles fue dividida en 2 grupos según el desenlace patológico es decir: 40 gestantes con parto pretérmino y 80 gestantes con parto a término; para conseguir esto se realizó la verificación de del expediente clínico de la gestante el registro de la fecha de su última menstruación o la ecografía del primer trimestres siendo esta la variable dependiente y respecto a la elevación de la alfafetoproteína sérica, esta se constituyó en la variable independiente y fue definida tomando en cuenta el registro de este marcador analítico en la historia clínica de la gestante.

**En la tabla N° 1** se parecía al distribución de ciertas variables intervinientes como la edad materna, encontrando que esta característica poblacional presentó una distribución uniforme en ambos grupos; lo que se pone de manifiesto al observar los promedios (38.3 y 39.6 años) siendo los rangos de valores idénticos; un situación similar se verifica en relación al grado de paridad observando que en ambos grupos fue bastante similar con valores de 2.1 y 2.6., lo mismo en relación a procedencia la cual fue urbana en el 83% y 88% de los grupos ; esto caracteriza una condición de uniformidad y representa un contexto apropiado para efectuar las comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos.

**En la tabla N° 2** observamos la distribución del grupo de gestantes con parto pretermino y el marcador analítico elevado encontrando que de las 40 pacientes el 70% la presento.

**En la tabla N° 3** se describe la distribución de gestantes con parto a termino encontrando que la variable independiente se presentoen el 18% de las gestantes. Esta diferencia expresa una tendencia general en la muestra que nos da una idea de la presencia del factor en estudio en ambos grupos.

**En la tabla N° 4** se verifica el objetivo principal de la presente investigación, en primer término con riesgo muestral de 11; traduce que aquellas gestantes mayores con alfafetoproteína elevada tienen once veces más riesgo de presentar parto prematuro. Esta asociación muestral fue verificada a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ( $p < 0.05$ ) y en cuanto al perfil de valores encontrados resalta la especificidad de 82% y el valor predictivo negativo de 84% lo cual asigna utilidad a la alfafetoproteína como prueba de despistaje para detección precoz de parto prematuro espontáneo

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de **Dugoff y Col.** en Cuba en el 2009 quienes estimaron el efecto de los niveles de AFP sobre algunas complicaciones en un estudio multicéntrico que tomó los datos de los programas de despistaje de aneuploidias; sus resultados determinaron que la elevación aislada de la AFP se presentó en el 3,42% de los casos y se asoció con parto pre término (OR: 2.58, IC95% 1.19 –5.60,  $p < 0,017$ )<sup>14</sup>.

Referente a este caso corresponde con una población de características sanitarias y sociodemográficas similares a la nuestra, es una publicación reciente que toma en cuenta un diseño similar al nuestro y de manera coincidente con nuestros hallazgos se reconoce la significancia de la asociación entre la elevación del marcador analítico y la aparición del desenlace obstétrico adverso.

Precisamos las conclusiones a las que llegó **Salazar G. et al** en Venezuela, en el 2010 quienes determinaron el papel de la AFP como predictor de parto prematuro en un estudio no experimental, en 170 pacientes, encontrándose una asociación con

el parto pretérmino OR = 8 IC 95% (2,50-25,57); sensibilidad = 79,41%, especificidad = 81,62%, VPP= 51,92%, VPN = 94,07%, concluyendo que la AFP tiene capacidad predictiva de parto pretérmino; por lo cual se recomienda su utilización en el embarazo de riesgo de parto pretérmino<sup>15</sup>.

En este caso el referente en mención se corresponde con una realidad poblacional similar por tratarse de un país sudamericano, por ser además un estudio contemporáneo y que considera un tamaño muestral muy cercano al tomado en cuenta en nuestro análisis, en el cual se desarrolla el análisis por medio de un diseño casos y controles concluyendo en tendencias comunes a nuestra valoración en relación a la intensidad del grado de asociación expresado a través del odds ratio así como por el perfil de valores en particular respecto a la especificidad y valor predictivo negativo, los cuales son muy cercanos a nuestros hallazgos.

Consideramos también las tendencias descritas por **García R, et al** en México, en el 2011 se quienes en una investigación prospectiva, de cohorte, en la que se evaluaron los desenlaces perinatales de 283 mujeres embarazadas, a quienes se les determinó la concentración sérica de AFP entre las 15 y 20 semanas de gestación, se encontró asociación con el riesgo de parto pretérmino (RR: 1,77; IC 95%: 1,04 - 3,03)<sup>16</sup>.

En este caso el estudio de la referencia toma en cuenta una población centroamericana con algunos elementos comunes a la nuestra, siendo una publicación contemporánea en la cual la estrategia de análisis es diferente por tratarse de un diseño de cohortes, con un tamaño muestral mayor al nuestro ; pero en relación a la asociación de interés se corrobora la significancia de la misma de la misma manera que en nuestra investigación.

Describimos también los hallazgos encontrados por **Urdaneta J, et al** en Chile en el 2013 quienes relacionaron las concentraciones de la AFP sérica con la ocurrencia de parto pretérmino a través de una investigación predictiva y comparativa en 60 gestantes; observando para este marcador sensibilidad (77%), especificidad (76%), valor predictivo positivo (71%) o negativo (81%); en tanto que el riesgo de parto pretérmino fue significativo (OR [IC95%]= 10,833 [1,961-59,835];  $p < 0,05$ )<sup>17</sup>.

En este referente resalta el hecho de haber sido llevado a cabo en una población de características similares a la nuestra, siendo la publicación más reciente de las encontradas en la revisión bibliográfica y que considera un tamaño muestral menor al de nuestra serie; observando respecto a las variables en estudio una asociación muestral idéntica con un odds ratio de 10.8 y dentro del perfil de valores destaca el valor predictivo negativo como la cifra más elevada; lo que bien a ser una coincidencia con respecto a nuestros hallazgos.

## V.CONCLUSIONES

1.-Según el estudio realizado a 120 gestantes añosas que se tomaron la muestra de alfafetoproteína sérica materna para valorar si es un predictor de parto pretérmino en el cual encontramos OR :11 y una diferencia significativa ( $p<0.05$ ), por lo que se determina que la alfafetoproteína sérica si es un predictor de parto pretérmino realizado a las gestantes añosas.

2.-La frecuencia de alfafetoproteína elevada fue en 28 gestantes añosas de 40 gestantes en estudio que presentaron parto pretérmino representa 70% de las gestantes en estudio .

2.-La frecuencia de alfafetoproteína sérica elevada fue en 12 gestantes añosas de 80 gestantes que presentaron parto a término fue 18% de gestantes en estudio.

3.-La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la alfafetoproteína sérica en la predicción de parto pretermino fueron de 70%, 82%, 67% y 84%.

## **VI. SUGERENCIAS**

1. La asociación entre las variables en estudio debieran ser tomadas en cuenta como base para desarrollar estrategias preventivas que permitan identificar tempranamente el riesgo de aparición de parto pre término en las gestantes de nuestro medio.
2. Dada la importancia de precisar las asociaciones definidas en la presente investigación; se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y conocer el comportamiento de la tendencia del riesgo expresado por estas variables en el tiempo con mayor precisión.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1.-Sommers R, Tucker R, Harini C, Lupton A. Neurological maturation of late preterm infants at 34 weeks assessed by amplitude integrated electroencephalogram. *Pediatrics Res* 2013; 10:157-159.
- 2.-Chang HH, Larson J, Blencowe H. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013; 381:223-234.
- 3.-Moreno-Plata H, Rangel-Nava HA, Félix-Arce C, Valdovinos- Chávez S, Méndez Lozano DH. Short-term morbidity in newborns of the late preterm period. *GinecolObstetMex* 2011; 79:116-124.
- 4.-Villanueva EL, Contreras GA. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *GinecolObstetMex* 2011; 76:542-548.
- 5.-Calderón GJ, Vega MG. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. *Rev Med IMSS* 2011; 43:339-342.
- 6.-Plunkett J, Feitosa MF, Trusgnich M, Wangler MF. Mother's genome or maternally inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. *Hum Hered* 2011; 68:209-219.
- 7.-Goldenberg RL, Culane JF, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2011; 371: 73-82.
- 8.-Gómez E, Castillo C, Villegas Á, Briones JC. Valor predictivo de la fibronectina fetal en amenaza de parto pretérmino. *Cir Cir* 2011; 72:491-4.
- 9.-Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *ObstetGynecolSurv* 2011; 58:804-26.
- 10.-Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, *et al.* Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J ObstetGynaecol Can* 2010; 30:918-49

- 11.-Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *ExpBiolMed* (Maywood) 2011; 232:993-1004
- 12.-Salazar G, Faneite P, Pineda F. Valores normales de las alfa-fetoproteína en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación. *GacMéd Caracas* 2010; 115:213-8.
- 13.-Anfuso S, Soncini E, Bonelli P. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein elevation and its association with adverse maternal/fetal outcome: ten years experience. *ACTA BIOMED* 2007; 78: 214-219.
- 14.-Dugoff L. Quad Screen as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome. *En: Obstetrics & Gynecology*. 2009; 106 (2):260–267.
- 15.-Salazar G. Capacidad de la alfa-fetoproteína en suero materno como marcador predictivo de parto pretérmino. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 2010; 69 (4):219-225.
- 16.-García R. Alfa-fetoproteína como predictor temprano de desenlace perinatal adverso. *Ginecol Obstet Mex*. 2011; 78 (5):268 – 274.
- 17.-Urdaneta J, Leal S, García J. Alfa-fetoproteína sérica en la predicción de parto pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78(5): 360 – 366.
- 18.-Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
- 19.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2010.
- 20.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2012.

**ANEXO N° 01**

Valor de la AFP sérica materna como predictor de parto pretérmino espontáneo en gestantes añosas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**PROCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fecha..... N°.....

**I. DATOS GENERALES:**

1.1. Número de historia clínica:

.....

1.2. Edad: ..... Años.

1.3. Paridad:\_\_\_\_\_

**II. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:**

Parto a término: Si ( ) No ( )

Parto pretérmino: Si ( ) No ( )

Semana de culminación de la gestación:.....semanas

**III. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Valor de AFP:**NORMAL** ( 80 a 230 ng/ml) : Si ( ) No ( )

Valor de AFP:**ELEVADA** (> 230 ng/ml) : Si ( ) No ( )