

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

**1 FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**



PROYECTO DE TESIS DE GRADO

Previa a la Obtención del Título de:

**LICENCIADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIDAD LABORATORIO CLÍNICO**

TEMA:

**Determinación de Alfa fetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona
Gonadotrofina coriónica Cuantitativa mediante la técnica de
Microelisa, para la detección de malformación congénita en mujeres
embarazadas atendidas en el Hospital Rodríguez Zambrano, durante
el período 2006**

AUTORES:

**Katia Dávalos Villa
Matilde Veliz Napa
Laura Bravo Arteaga**

**Director de Tesis
Dr. Remberto Cevallos**

Asesora: Lcda. Josefa Galarza

**MANTA - MANABI - ECUADOR
2006**

**UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABI
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA
ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA**

TESIS DE GRADO

TEMA

**DETERMINACION DE ALFA FETOPROTEINAS, 17 BETA
ESTRADIOL Y HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA
CUANTITATIVA MEDIANTE LA TECNICA DE MICROELISA,
PARA LA DETECCION DE MALFORMACION CONGENITA EN
MUJERES EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
RODRIGUEZ ZAMBRANO, DURANTE EL PERIODO 2006**

Sometida a consideración de los honorables miembros que conforman el tribunal de tesis, de la Facultad de Tecnología Médica de la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí, por parte de sus autores, Kathia Dávalos Villa, Matilde Veliz Napa, y Laura Bravo Arteaga.

Manta, septiembre del 2007

TRIBUNAL DE CALIFICACION

NOTA

DR. HERNAN RODRIGUEZ

LCDA. JOSEFA GALARZA

CERTIFICACION

En mi calidad de Director del presente trabajo de Tesis previo a la obtención del título de Licenciada en Laboratorio Clínico, **CERTIFICO:** que el mismo fue revisado, aprobado y realizado bajo mi dirección por: kathia Dávalos villa, Matilde Veliz Napa, Laura Bravo Arteaga

Manta, septiembre del 2007

DR. REMBERTO CEVALLOS
DIRECTOR DE TESIS

TEMA:

**DETERMINACION DE ALFA FETOPROTEINAS, 17 BETA
ESTRADIOL Y HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA
CUANTITATIVA MEDIANTE LA TECNICA DE MICROELISA,
PARA LA DETECCION DE MALFORMACION CONGENITA EN
MUJERES EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
RODRIGUEZ ZAMBRANO, DURANTE EL PERIODO 2006**



AGRADECIMIENTO

En especial a Dios por concederme la oportunidad de vivir, la sabiduría y la capacidad de entendimiento para interpretar a cada uno de los obstáculos de la vida, desde punto de vista humano.

Con infinita admiración y humildad agradezco a mis Padres y Hermanos por ser la base de mi vida

Al señor Decano Dr. Hernán Rodríguez, al Director de tesis Dr. Remberto Cevallos, a la Asesora Lcda. Josefa Galarza, y a la Lcda. Tanya Rodríguez y a todos aquellos maestros que pusieron toda su confianza en nosotras para salir de esta prestigiosa universidad como unas profesionales y de mostrar al mundo la Educación la Cultura y Liderazgo que nos enseñaron.

En fin a todos nuestros amigos y personas en general, que demostraron tener en fe en estas mujeres que siembra el presente con esperanza y esperamos con ansia vivir un futuro diferente

Gracias por su ayuda

Kathia, Matilde y Laura



DEDICATORIA

Al concluir con mi carrera dedico este triunfo a :Dios y a mi esposo autores de mi existencia y alegría.

A mi **esposo**: Freddy Zambrano por darme toda la confianza y el apoyo incondicional, durante estos años y comprensión.

A mi **hijos** quienes a su corta edad me permitieron sacrificar tiempo de mucho amor y dedicación de madre para poder superarme, soportando las horas de ausencia, estos es para ustedes hijos que los adoro mucho.

A mis padres, joya única del arca mas preciada de nuestra existencia

Kathia



DEDICATORIA

No hay alegría más grande en la naturaleza humana que la satisfacción de lograr una meta es por esto que dedico este trabajo a:

A **Dios** el creador de toda las cosas y origen de todas la vida

A mis queridos **Padres** como recompensa por el afán, amor y preocupación que me han demostrado en el transcurso de mi vida.

A mis **Hermanos** por la seguridad y persistencia que me trasmitieron para seguir adelante sin permitir desalentarme jamás

A mi **Esposo** por la comprensión y el apoyo que día a día me brindo, a mis **Hijas** que a través de su alegría me animaron a tener fe fortaleza y paciencia para no desmayar

A todos mis **Amigos** y cada una de las personas y a través de su consejo, orientación permitieron que alcance el éxito obtenido

Matilde



DEDICATORIA

Dedico con profundo amor y reverencia a **Dios** por ser mi guía espiritual y haberme ayudado en todo momento.

A mis padres quienes con mucho esfuerzo y entrega han luchado por sacarme adelante gracias por su sacrificio a ustedes les debo lo que soy y con su ejemplo de trabajo, responsabilidad, disciplina, y preocupación me han dado mas grande lección de toda mi vida.

A mis hermanos por su generosidad y confianza

A Jonathan por haberme brindado confianza, amor y cariño en todo momento

Laura

DECLARATORIA

La responsabilidad de los criterios vertidos, los resultados obtenidos, las conclusiones y recomendaciones emitidas en este trabajo de tesis previo a la obtención del título de Licenciada de Laboratorio Clínico son únicos y exclusivos de los autores del presente trabajo

KATHIA DAVALOS

MATILDE VELIZ

LAURA BRAVO

ESQUEMA DE CONTENIDO

- ❖ Tema.
- ❖ Introducción.
- ❖ Planteamiento del problema
- ❖ Justificación.
- ❖ Objetivo.
- ❖ Esquema de contenido de marco teórico.
- ❖ Marco teórico conceptual.
- ❖ Hipótesis.
- ❖ Variables.
- ❖ Definición de variables.
- ❖ Conceptualización de variables.
- ❖ Operalización de variables.
- ❖ Metodología de trabajo de campo.
- ❖ Interpretación bioestadística de los resultados del trabajo de campo.
- ❖ Análisis general de resultados de trabajo de campo.
- ❖ Comprobación de hipótesis, variables y objetivos.
- ❖ Resumen ejecutivo.
- ❖ Conclusiones.
- ❖ Sugerencias.
- ❖ Propuesta de intervención al problemas planteado.
- ❖ Bibliografía
- ❖ Índice.
- ❖ Anexos.

INTRODUCCIÓN

Anomalías congénitas o Enfermedades congénitas, enfermedad estructural o funcional presente en el momento del nacimiento. El desarrollo embrionario y fetal puede ser alterado por diversos factores externos como: radiaciones, calor, sustancias químicas, infecciones y enfermedades maternas. Estos agentes externos se llaman teratógenos (del griego teratos, 'monstruo', y genes, 'nacimiento'). Las anomalías congénitas también pueden ser causadas por una alteración genética del feto, o por la acción conjunta de un agente teratógeno y una alteración genética. Más del 20% de los fetos malformados terminan en aborto espontáneo; el resto nacen con una enfermedad congénita. Hasta un 5% de los recién nacidos presenta algún tipo de anomalía congénita, y éstas son causa del 20% de las muertes en el periodo posnatal. Un 10% de las enfermedades congénitas son hereditarias por alteración de un solo gen; otro 5% son causadas por alteraciones en los cromosomas. En torno a un 10% de las anomalías congénitas están causadas por factores externos. Se demostraron los efectos de la radiación por la gran incidencia de malformaciones en los hijos de las japonesas embarazadas expuestas a las bombas atómicas de 1945, así como en las gestantes sometidas a radioterapia (véase Enfermedad por radiación). El riesgo para el feto es menor en las radiografías utilizadas para la elaboración de diagnósticos; no obstante, los radiólogos recomiendan realizar sólo las necesarias durante el embarazo. Someter a una gestante a temperaturas elevadas (como la de un baño muy caliente) también puede producir anomalías congénitas. Se creía que la placenta (órgano de unión del feto a la madre) era una barrera protectora frente a sustancias químicas presentes en la sangre materna. Este concepto condujo a finales de la década de 1950 al nacimiento de muchos niños con focomelia (miembros ausentes de forma total o parcial) debido a la utilización del sedante talidomida.

Otros teratógenos conocidos son el alcohol, los quimioterapéuticos antineoplásicos, la cocaína, el ácido retinoico (tratamiento para el acné), y los

antibióticos tetracilinas y aminoglucósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina). En 1955 se descubrió en Japón una 'epidemia' de parálisis cerebral debida a que las embarazadas consumían pescado contaminado con el producto industrial metilmercurio. Hoy en día no se conoce la causa de las dos terceras partes de las anomalías genéticas. Se piensa que algunas malformaciones cardiacas y de la columna vertebral son poligénicas, es decir, producen por la presencia simultánea de varios genes anómalos. Otras anomalías congénitas parecen ser multifactoriales, esto es, producen por genes anormales que interactúan con agentes ambientales perjudiciales. Algunas malformaciones se producen con más frecuencia en padres de edades avanzadas; por ejemplo, el riesgo de que nazca un niño con síndrome de Down se incrementa con la edad de la madre.

Existen dos tipos de pruebas que se pueden realizar en una mujer embarazada de pocas semanas para determinar si el feto posee algún defecto genético. En ambos procedimientos se extraen células del feto en desarrollo. Las células obtenidas tienen la misma composición genética que el feto, por lo que en ellas se pueden comprobar si existe alguna anomalía genética. La biopsia coriónica consiste en extraer una pequeña muestra de tejido de las vellosidades coriónicas, prolongaciones vasculares del corion del embrión que entran en la formación de la placenta. Esta técnica generalmente se practica entre la semana 10 y 12 de embarazo. El médico realiza la inserción, con control ecográfico, de una aguja a través de la pared abdominal de la mujer o de un pequeño tubo (catéter) a través de la vagina hasta el cuello uterino, y extrae,

Utilizando una jeringuilla, una muestra de tejido para analizar. La amniocentesis se suele realizar entre la semana 15 y 17 de embarazo.

El procedimiento consiste en introducir una aguja a través de la pared abdominal para extraer, con una jeringuilla, una muestra del líquido amniótico que rodea al feto en el interior del útero.

Ambas técnicas presentan un pequeño riesgo para el feto en desarrollo y, por ello, los médicos recomiendan realizarlas sólo cuando existan antecedentes familiares de enfermedades hereditarias o un riesgo conocido a padecer alguna anomalía genética. Existen algunas pruebas diagnósticas menos agresivas que

las anteriores. La más utilizada es la ecografía (basada en los ultrasonidos), útil para diagnosticar malformaciones, la edad fetal, los embarazos múltiples y el sexo fetal. Los niveles elevados de alfa-fetoproteína en sangre materna pueden indicar la presencia de una espina bífida; los niveles bajos pueden indicar síndrome de Down. En este caso también pueden aparecer niveles anormales en sangre materna de estradiol no conjugado y de gonadotropina coriónica humana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evolución de la ciencia ha permitido que aspectos casi 'intangibles' en el pasado, como el desarrollo intrauterino del bebé, sean hoy día susceptibles de análisis detallados que permiten develar secretos insospechados. La ecografía, una de las herramientas más valiosas, se convirtió en una ventana al útero materno a través de la cual se observa de cerca la formación de su huésped, mes por mes, para detectar así cualquier anomalía genética o morfológica semanas antes de su nacimiento. Hoy día es posible diagnosticar alteraciones cromosómicas, fisiológicas y anatómicas en el feto, no sólo con el apoyo ecográfico, sino por medio de asesorías médicas y exámenes especializados que le ofrecen a la gestante un diagnóstico acertado sobre el desarrollo de su embarazo. En la semana 12 se realiza una ecografía para medir la translucencia nuchal (espacio entre la piel y el tejido de la nuca), cuya longitud ofrece datos de la existencia de alguna anomalía genética. Si está por encima de 3 mm es un indicador de su presencia (síndrome de Down, por ejemplo). Unido a este examen ecográfico se llevan a cabo pruebas bioquímicas de la sangre materna, en las cuales se miden sustancias producidas por la unidad placentario-fetal como la Proteína A Plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la Fracción Beta gonadotropina coriónica libre (B-HCG libre). El bebé produce dichas sustancias, las cuales circulan en la sangre materna, que, en la semana 12, se encuentran en un nivel máximo. Si la prueba detecta valores superiores al estándar, ya existe un riesgo de anormalidad.

Es decir poder contar con un instrumento que en nuestro estudio será la medición de Gonadotropina coriónica, 17 Betaestradiol y Alfa fetoproteína, para la detección oportuna de malformaciones congénitas que ayudará de manera significativa a los profesionales médicos con el diagnóstico oportuno de estas patologías.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Alrededor del 3% de nacidos vivos presentan algún tipo de anomalía, pero esta cifra se incrementa hasta el 4-7% al año de vida. De acuerdo con la causa subyacente se distinguen en la práctica:

Anomalías cromosómicas, reconocibles en alrededor del 0.5-0.7 % de los fetos y responsables del 12-14% de los defectos congénitos. Estas anomalías pueden ser numéricas o estructurales y afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales. En cualquier caso, se encuentra un desequilibrio genómico, por defecto o por exceso, como causa de expresión de la(s) anomalía(s).

Enfermedades hereditarias mendelianas o monogénicas, presentes en el 1-1.5% de nacidos y responsables de alrededor del 25% de anomalías. Los mecanismos de transmisión responden a su carácter recesivo, dominante, autosómico o ligado a los cromosomas sexuales. Aunque individualmente son poco frecuentes, en conjunto incluyen un gran número de errores metabólicos congénitos, aunque sus frecuencias varían en distintas poblaciones.

En nuestro medio se dan con mayor frecuencia relativa la fibrosis quística, distrofia miotónica, riñón poliquístico y neurofibromatosis. Los riesgos de recurrencia oscilan entre el 25-50%.

Enfermedades multifactoriales en las que hay participación combinada de factores genéticos y ambientales. Son las más frecuentes y responsables de buen número de las **malformaciones**. Los riesgos de recurrencia son muy inferiores a los de las enfermedades monogénicas. Entre ellas pueden citarse los defectos del tubo neural.

Malformaciones por efecto ambiental teratogénico en las que participan distintos factores (fármacos, infecciones, tóxicos ambientales, Radiaciones ionizantes). De tal manera que el estudio a realizarse beneficiará a:

Comunidad: porque ayudará a las mujeres embarazadas con un diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar una malformación de su producto en el embarazo.

A la Institución: para la Universidad por el aporte académico a la misma, al cuerpo profesional médico y a los pacientes.

Importancia.- desde el punto de vista ginecológico es un gran aporte al control de los programas de seguimiento y desarrollo fetal.

Propósito.- contribuir con una herramienta al control de la enfermedad fetal de desarrollo.

Resultados que se espera.- se espera disminuir la prevalencia de malformaciones fetales.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinación de Alfafetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona Gonadotropina coriónica Cuantitativa mediante la técnica de Microelisa, para la detección de malformación congénita en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Rodríguez Zambrano, durante el período 2006, con énfasis de proporcionar una herramienta útil y práctica para la detección oportuna de malformaciones

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el número de Embarazadas del estudio, clasificándolas por Edad gestacional y por edad biológica.

Identificar el nivel de HCG, 17 Beta estradiol y AFP encontrados en las embarazadas, clasificándolos en normales y anormales.

Averiguar en que edad gestacional es mas frecuente esta patología

Determinar los signos y síntomas asociados con malformaciones fetales encontradas en el grupo de estudio.

Establecer las complicaciones que produce la malformación congénita en mujeres gestantes

Comparar los niveles de HCG, 17 Beta estradiol y AFP encontrados y los signos y síntomas asociados con malformaciones fetales.

Elaborar un documento informativo sobre los exámenes rutinarios que las madres deben realizarse durante el embarazo y proporcionárselas a las pacientes de consulta externa del Hospital durante el año 2006.

Promover un plan de instrucción con educación , monitoreo y consejería permanente, para prevenir la malformación congénita



ESQUEMA DEL CONTENIDO DEL MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I

Historia de los marcadores bioquímicos
Marcadores serológicos
Metodología para el cribado de las aneuploidías
Procedimientos utilizados en el cálculo del riesgo
Conversión de los valores de cada marcador a múltiplos de la mediana
Estimación del riesgo a partir de los parámetros bioquímicos
Estimación del riesgo de una determinada trisomía para la edad de la gestante
Cálculo del riesgo edad-bioquímica
Información que ofrece el cribado bioquímico
Cribado de los defectos abiertos
Cribado de aneuploidías
Los defectos abiertos
Cribado bioquímico del primer trimestre
Tendencias actuales y perspectivas de futuro

CAPÍTULO II

Asesoramiento genético
Factores de riesgo genéticos
Información sobre diagnóstico prenatal de defectos congénitos
Técnicas no invasivas
Ecografía
Tamizaje prenatal en el primer trimestre de la gestación.
Tn 10- 14.
Tamizaje prenatal en el segundo trimestre de la gestación. Triple test.
Alfa-feto proteína (AFP) y tamizaje para otros defectos congénitos.
Interpretación de los resultados
Técnicas invasivas
Aspiración de vellosidades corionicas
Amniocentesis
Mensaje a la pareja
Defectos abiertos del tubo neural

CAPÍTULO III

Evaluación anteparto de la condición fetal
Métodos clínicos:
Métodos complementarios:

Estimulación vibro acústica fetal
Anatomía de la circulación fetal
Fisiología de la hemoglobina
Mediadores de la cv a la asfixia
Líquido amniótico
Producción y remoción
Composición de líquido amniótico
Polihidroamnios
Oligohidroamnios
Causas de malformaciones
Clasificación de enfermedades genéticas
Teratógenos
Agente teratógenos
Prevención de malformaciones
Diagnóstico pregestacional
Infecciones
Radiaciones
Drogas
Fármacos
Marcadores eco para aneuploidia :

CAPÍTULO IV

Prevención de las malformaciones en el Embarazo

CAPÍTULO I

HISTORIA DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS

Disponer de métodos de cribado (screening) frente a las enfermedades con una baja prevalencia, como son las malformaciones congénitas, es de gran utilidad, ya que permiten seleccionar a las gestantes con mayor riesgo de ser portadoras de un feto afectado de una determinada anomalía congénita y, en ellas, aplicar métodos más precisos que permitan llegar a un diagnóstico definitivo. Todo buen método de cribado debe cumplir unos requisitos básicos, entre ellos:

Que sea simple y de fácil aplicación.

Debe tener una buena capacidad de detección.

Que sea negativo en la mayoría de los casos no afectados.

Debe tener un coste económico bajo, para que sea aplicable a una gran masa de población.

El cribado serológico de las malformaciones congénitas se inició a mitad de los años setenta, a partir de la determinación de la alfafetoproteína (AFP) en suero materno. Esta proteína fue descubierta en 1956 por Bergstrand y Czar que, mediante electroforesis, demostraron la existencia de una banda extra en la región alfa-1 del suero fetal, que no aparecía en el suero del adulto, y la denominaron alfa-1-fetoproteína. En 1972, Brock y Sutcliffe pusieron de manifiesto la presencia de valores elevados de AFP en el líquido amniótico de los fetos que presentaban defectos abiertos del tubo neural. Ya en 1974, Wald y Brock evidenciaron valores alteracionesos de AFP en el suero de las gestantes portadoras de fetos afectados de defectos abiertos del tubo neural.

De forma casual y casi simultánea, en 1984, por un lado Merkatz y por otro Cuckle, ampliaron las posibilidades del método, describiendo valores bajos de AFP en el suero materno de los fetos afectados de aneuploidías. A partir de este hallazgo empezó una búsqueda intensa para encontrar parámetros bioquímicos que tuviesen la máxima capacidad de detección, con la mínima tasa de error posible.

MARCADORES SEROLÓGICOS

La capacidad de detección de la AFP para los fetos afectados de aneuploidías es baja, aproximadamente de un 25%, esto llevó a la búsqueda de otros marcadores bioquímicos que permitiesen incrementarla. En la tabla I se muestra una relación de los marcadores bioquímicos más estudiados. De entre ellos los que han tenido mayor impacto son: la AFP, la gonadotropina coriónica (hCG) y el estriol no conjugado (μ E3). La asignación de estos tres marcadores constituye el denominado triple cribado, con el que se alcanza para el síndrome de Down una capacidad de detección del 60% en el segundo trimestre de la gestación. ¹

TABLA I Relación de los marcadores bioquímicos más estudiados para el cribado de las aneuploidías

Alfafetoproteína (AFP)
Gonadotropina coriónica total (hCG total)
Fración β o α de la hCG (β hCG o α hCG)
Fración libre de la β hCG o α hCG (β hCG o α hCG libre)
Estriol no conjugado (μ E3)
Proteína plásmatica asociada al embarazo (PAPP-A)
β 1-glicoproteína específica del embarazo (SP-1)
Inhibina-A
CA-125
Lactógeno placentario (hPL)
Fosfatasa alcalina placentaria (PALP)

El deseo de poder desplazar el cribado bioquímico de las aneuploidías a épocas más precoces del embarazo ha llevado a la investigación de marcadores bioquímicos útiles en el primer trimestre de la gestación. Bramesati et al en 1986 publican, por primera vez, la asociación de valores bajos de AFP, entre las 8 y las 11 semanas, con aneuploidía fetal. Esta asociación fue confirmada por otros autores, como Cuckle en 1988, pero la falta de diferencias significativas en los valores de AFP entre la población afectada y no afectada llevó al estudio de otros marcadores bioquímicos, siendo la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) el marcador que ha demostrado ser más útil para el cribado bioquímico de las aneuploidías, en el primer trimestre de la gestación, tanto solo como en asignación con otros marcadores. Siguiendo en

esta línea de investigación, se observó que la hCG estaba constituida por dos subunidades: la subunidad alfa y la sub-unidad beta. Es un estudio, publicado por Spencer en 1992, se demuestra que la fracción libre de la fracción beta de la hCG (β hCG libre) es el marcador con mayor poder discriminatorio. La asociación de la (β hCG libre con la PAPP-A es, hoy día, el método de elección para el cribado bioquímico de las aneuploidías, en el primer trimestre de la gestación.

METODOLOGÍA PARA EL CRIBADO DE LAS ANEUPLOIDÍAS

Una vez conocidos los marcadores bioquímicos que se debían emplear, fue preciso establecer su forma de utilización. Dado que el síndrome de Down (trisomía 21) es la aneuploidía con una prevalencia más elevada, el empleo de los marcadores bioquímicos se centró en el cribado de este síndrome y en los defectos abiertos del tubo neural, aunque, como veremos posteriormente, se ha ampliado a otras aneuploidías. La concentración de los distintos marcadores en suero materno varía con el tiempo de gestación, tal como puede observarse en la figura 1; ello implica que sea preciso buscar un método que independice el valor del marcador del tiempo de gestación.

Las velocidades de los marcadores bioquímicos, en la población afectada y en la no afectada, siguen una distribución gaussiana. **(FIG. N.1)**

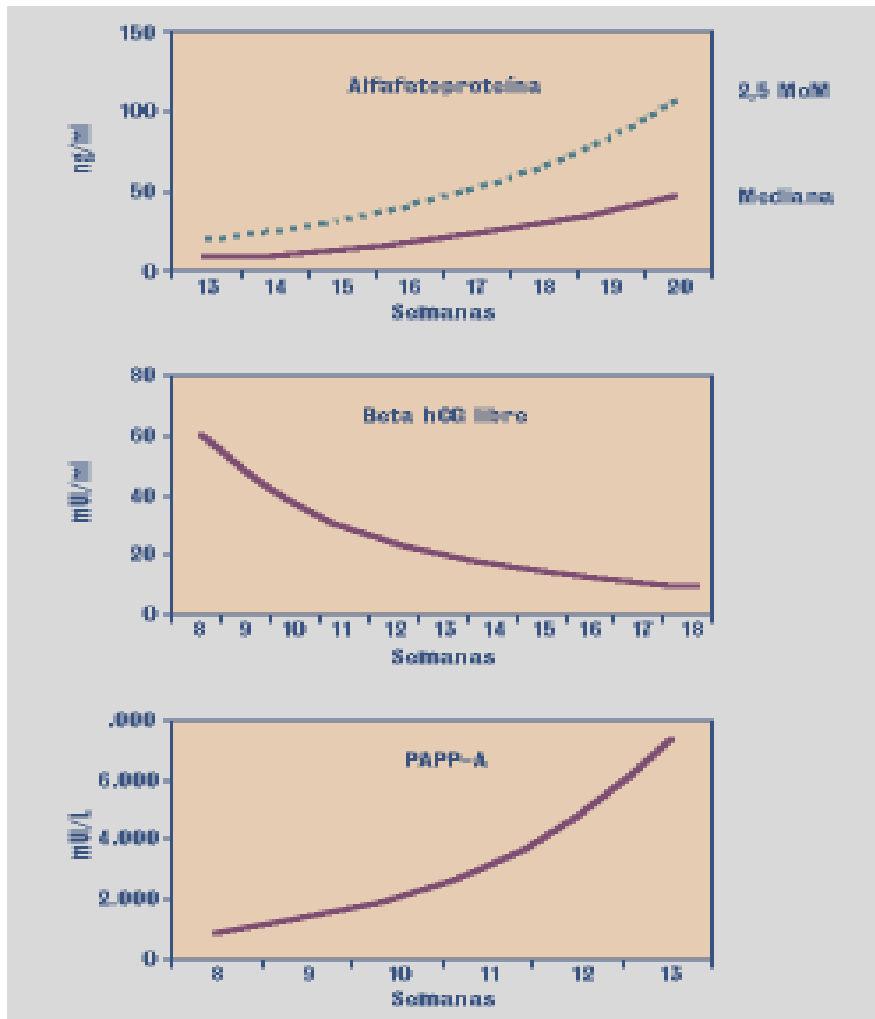


Figura 1 Curvas de los valores de AFP, β hCG libre y PAPP-A para cada semana de gestación.

La mayoría de las aneuploidías, y sobre todo el síndrome de Down, incrementan su frecuencia con la edad materna. A partir de los estudios epidemiológicos publicados por Cuckle en 1987 se establece el riesgo, para cada edad materna, de que una gestante sea portadora de un feto afectado de síndrome de Down. Actualmente, se considera que uno de los mejores métodos para averiguar el riesgo de una gestante de ser portadora de un feto con una determinada aneuploidía es la estimación del mismo a partir del riesgo para la edad materna, específico de dicha aneuploidía, con el riesgo calculado mediante los marcadores bioquímicos.

PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS EN EL CÁLCULO DEL RIESGO

La sistemática a seguir para la estimación del riesgo de las distintas patologías, una vez conocida la concentración de los marcadores bioquímicos, es la siguiente:

Corrección de la concentración de cada marcador por el peso, la raza, el consumo de tabaco y la diabetes tipo 1 de la gestante.

Está ampliamente demostrado que estos parámetros poseen una influencia importante sobre la concentración sérica de algunos marcadores bioquímicos (AFP, hCG, estriol, PAPP-A). La utilización de factores de corrección, para cada uno de ellos, mejora los resultados del cribado bioquímico.²

Conocidos vivosersión de los valores de cada marcador a múltiplos de la mediana

Como se ha explicado anteriormente, la concentración de los marcadores bioquímicos en suero materno se expresa en MoM, con lo que se consigue independizar el valor del marcador del momento del embarazo en que se determina. En este punto existen dos aspectos que tienen gran trascendencia sobre el cálculo final:

Correcta datación del tiempo de gestación: esto hace necesario la confirmación, o corrección, del mismo mediante una exploración ultrasónica. Entre el 10 y el 15% de las gestaciones presentan disminución entre el tiempo de amenorrea y el tiempo de gestación determinado por ecografía.

2. Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J Prenatal Diagnóstico de Espina Bífida y anencefalia mediante los niveles de Alfafetoproteína. Lancet 1974; 765.

Estimación del riesgo a partir de los parámetros bioquímicos

La estimación del riesgo se puede realizar a partir de dos métodos: el de la verosimilitud (likelihood), descrito por Palomaki y Haddow en 1987, y el de la función lineal disminuída, publicado por Norgaard-Pedersen en 1990. El más utilizado en nuestro medio es el primero. Se define como el cociente entre la probabilidad de que el resultado analítico sea debido a una gestación afectada de un síndrome de Down y la probabilidad de que no lo sea. Para que este cálculo sea posible debemos disponer de los parámetros poblacionales, es decir, conocer la distribución gaussiana para un determinado marcador, en población afectada y no afectada.

En caso de utilizarse varios marcadores debe conocerse el co-eficiente de correlación entre cada asignación posible de pares de marcadores. Se ha publicado un buen número de parámetros poblacionales para los distintos marcadores y sus asignaciones. Es muy importante, para una mayor eficacia del cribado, utilizar aquellos que han sido calculados para los mismos marcadores que estamos utilizando y para una metodología similar (factores de corrección, determinación del tiempo de gestación mediante ecografía, etc.). En la figura 2 se muestra la base del cálculo de la razón de verosimilitud (likelihood ratio), que es el cociente entre los segmentos A y B, que representan respectivamente la alteraciones, en la curva de Gauss, de la concentración (MoM) del marcador utilizado para la población afectada y no afectada del síndrome de Down.

Estimación del riesgo de una determinada trisomía para la edad de la gestante

El riesgo a priori, para la edad de la paciente, de ser portadora de un feto con síndrome de Down se obtiene habitualmente a partir de los estudios epidemiológicos de Cuckle, Wald y Thomson, realizados en 1987, que expresan dicho riesgo en el momento del parto.

Para poderlo expresar en el momento del cribado tendremos que hacer una corrección, al alza, que dependerá del momento en que se realice el cribado. Sirve para compensar la pérdida fetal tardía, es decir, aquellos fetos afectados

que morirán, intraútero, desde el momento del cribado hasta el parto (el 29,1% de las trisomías 21 entre el segundo trimestre y el parto). Se han publicado estimaciones de riesgo, para la edad de la paciente, para otras cromosopatías y para diferentes períodos de la gestación. (FIG. N2)

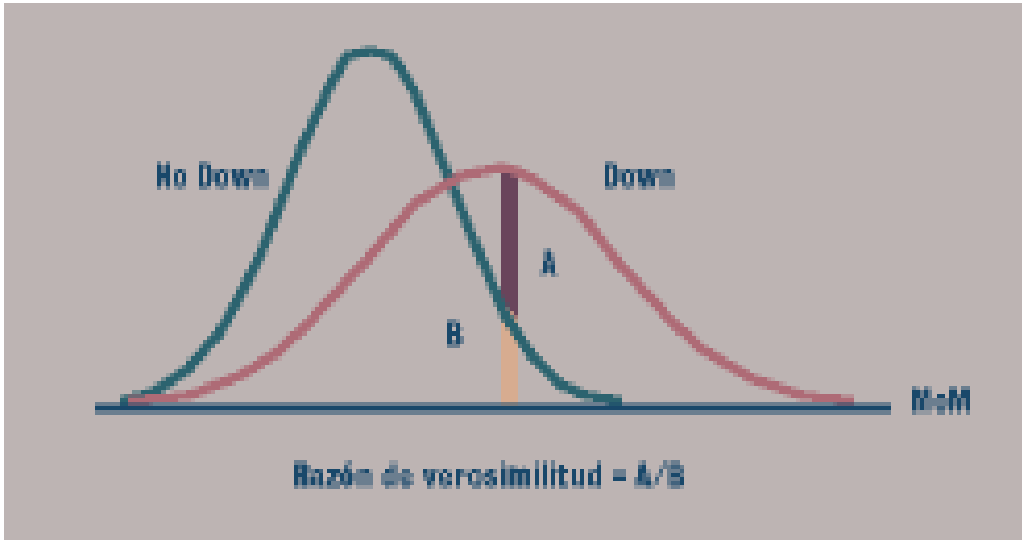


Figura 2 Cálculo de la razón de verosimilitud (Likelihood ratio).

INFORMACIÓN QUE OFRECE EL CRIBADO BIOQUÍMICO

El cribado bioquímico informa, dependiendo de los marcadores utilizados, del riesgo que tiene una gestante de ser portadora de un feto con defectos abiertos, sobre todo con defectos de cierre del tubo neural y determinadas aneuploidías.³

Cribado de los defectos abiertos

El despistaje de los defectos abiertos del tubo neural y demás defectos abiertos está basado en los valores de AFP en suero materno, previa aplicación de los factores de corrección y posterior conversión a MoM. El nivel de corte indicador de riesgo se establece habitualmente entre 2 y 2,5 MoM.

Cribado de aneuploidías

Hemos visto que el mejor método para determinar el riesgo de aneuploidía es la asignación del riesgo a priori para la edad materna con la estimación del riesgo obtenido a partir de los marcadores bioquímicos. Los marcadores utilizados para la trisomía 21 son la AFP, la hCG (en sus distintas modalidades) y el μ E3, pero en la práctica sólo se utilizan la AFP y la hCG, ya que la determinación del μ E3 es dificultosa para la mayoría de laboratorios y su empleo aumenta muy poco la capacidad de detección. En su inicio el despistaje bioquímico se centró en el síndrome de Down, dado que ésta es la aneuploidía con mayor prevalencia en los recién nacidos vivos (uno de cada 700). Pero la evidencia clínica de que las gestantes portadoras de fetos, afectados de síndrome de Edwards (trisomía 18), presentaban valores bajos de los marcadores bioquímicos permitió que, en 1993, Spencer, introdujera el cálculo del riesgo de trisomía 18 a partir de la edad materna y de la razón de verosimilitud de la distribución gaussiana multivariante de los marcadores bioquímicos, concretamente la AFP y la β hCG libre. La introducción de otros marcadores útiles en el primer trimestre, como la PAPP-A, ha permitido ampliar el despistaje a otras aneuploidías, como la trisomía 13, algunas aneuploidías sexuales y determinadas triploidías.

El beneficio clínico que podemos obtener está en función de dónde se fije el nivel de corte, o sea, el punto a partir del cual consideramos que existe riesgo de malformación fetal.

El nivel de corte está en función de la sensibilidad (porcentaje de gestaciones afectadas de una determinada patología con un índice de riesgo igual o mayor que el nivel de corte especificado) que deseemos obtener, y de la tasa de falsos positivos (porcentaje de gestaciones no afectadas de una determinada patología con un índice de riesgo igual o mayor que el nivel de corte especificado, del total de los fetos no afectados) que estemos dispuestos a asumir.

Los defectos abiertos

Se acepta un nivel de corte óptimo entre 2 y 2,5 MoM de AFP. Con un corte en 2,5 MoM se obtiene una sensibilidad del 89% para las anencefalias y del 75% para los defectos abiertos del tubo neural, con una tasa de falsos positivos del 3%. Cuando el nivel de corte se sitúa en 2 MoM la capacidad de detección aumenta al 93% para las anencefalias y al 85% para los defectos abiertos del tubo neural, pero la tasa de falsos positivos asciende al 8%. Respecto a los defectos de cierre de la pared abdominal, la AFP tiene, para la gastrosquisis, una sensibilidad muy alteraciones, del 99%, tanto si fijamos el nivel de corte en 2 como en 2,5 MoM, y la tasa de falsos positivos se sitúa entre el 4,5 y el 2,5%, respectivamente. En el onfalocele, la capacidad de detección de la AFP es menor y se obtiene una sensibilidad del 78 y 71%, respectivamente, para los distintos niveles de corte, con la misma tasa de falsos positivos.

Cribado bioquímico del primer trimestre

En este tiempo de gestación la dificultad es aun mayor en el momento de establecer el nivel de corte a utilizar. Ello se debe a que la mayoría de estudios publicados se han realizado de forma retrospectiva en población de alteraciones o riesgo, y en ellos no se establece un nivel de corte, sino que se determina la sensibilidad que se obtiene fijando una tasa de falsos positivos en el 5%.

En nuestra experiencia, aplicando el cribado bioquímico del primer trimestre con dichos marcadores, y con un nivel de corte establecido en 1:270, obtenemos una sensibilidad para el síndrome de Down del 75%, y del 83% para el total de las aneuploidías, con una tasa de falsos positivos del 15,6%. Para reducir la tasa de falsos positivos al 5%, tendríamos que establecer el nivel de corte en 1:75; con ello alcanzaríamos una sensibilidad del 50% para el síndrome de Down y del 71% para el total de las aneuploidías. Estos resultados son únicamente orientativos, dado que la muestra de pacientes de la que disponemos, hasta el momento actual, es relativamente pequeña. Se precisan estudios prospectivos más amplios, en población de bajo riesgo, para poder determinar el nivel de corte que el médico tiene que utilizar para obtener la máxima eficiencia.

TENDENCIAS ACTUALES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El cribado bioquímico en el segundo trimestre de la gestación está ampliamente consolidado, y es práctica comúnmente aceptada en el control de la gestación de bajo riesgo. Los avances realizados en la exploración ecográfica han permitido la descripción de marcadores ecográficos de cromosopatía aplicables al primer trimestre. De entre ellos la medición del grosor de la translucencia nucal (TN) es el marcador ecográfico que ofrece una mayor sensibilidad y especificidad para las cromosopatías, tanto en pacientes de alteraciones o como de bajo riesgo. Estudios recientes demuestran que el mejor método de cribado en el primer trimestre de la gestación es la estimación del riesgo a partir de la edad materna, el grosor de la translucencia nucal, en relación con la longitud cefalonalga del embrión, y los marcadores bioquímicos (PAPP-A y β hCG libre). Con estos marcadores, es posible obtener una sensibilidad entre el 85 y el 90%, con una tasa de falsos positivos del 5%, para el síndrome de Down en el primer trimestre de la gestación. Estos resultados son muy superiores a los obtenidos, en el segundo trimestre, mediante el cribado bioquímico.

CAPÍTULO II

ASESORAMIENTO GENETICO

La genética médica está adquiriendo una relevancia cada vez mayor en el campo de la salud y se integra principalmente al capítulo de la **medicina preventiva**. Se estima que no menos del 5 % de los nacidos vivos presentan alguna anomalía del desarrollo determinada total o parcialmente por factores genéticos.

Podemos disminuir los siguientes tipos de enfermedades genéticas:

Enfermedad cromosómica: se producen por un exceso o déficit de material cromosómico. Generalmente no son hereditarias y se evalúan mediante un estudio citogenético: Ej. Síndrome de Down.

Enfermedades génicas: se producen por la alteraciones en un gen principal. Se transmiten hereditariamente: Ej: Fibrosis quística, atrofia Muscular, etc.

Estudios moleculares: permiten confirmar el diagnóstico en aquellas enfermedades génicas en las que están disponibles.

Enfermedades multifactoriales: Se deben a la interacción entre factores medioambientales y predisposición genética: Ej. : labio leporino, cardiopatías congénitas, etc. La prevención primaria de las enfermedades genéticas se basa esencialmente en medidas pre-concepcionales a saber:

Tener en cuenta las **edades reproductivas** óptimas (edad materna entre 20 y 35 años). Evitar la **exposición a agentes** que dañen el material genético, Ej.: drogas, radiaciones, contaminantes ambientales.

Vacunación antirrubéólica.

Tener en cuenta que ciertas malformaciones congénitas (particularmente los defectos del cierre el tubo neural) son pasibles de prevención mediante la suplementación con ácido fólico. El primer paso para la prevención oportuna de estos problemas es la **detección precoz** de los **factores de riesgo**, entendiéndose por tal un aumento en la probabilidad

de transmitir una enfermedad genética o un defecto congénito en un individuo, una familia o una población.

FACTORES DE RIESGO GENETICOS

1. **Historia familiar de una enfermedad genética:** por Ej: en el caso de un hijo previo afectado el riesgo de recurrencia dependerá del diagnóstico y la forma de transmisión de la enfermedad en estudio.
2. **Edad materna avanzada:** se toma a partir de los 35 años y representa un factor de riesgo para anomalías cromosómicas (Ej. : Síndrome de Down, Síndrome de Patau).
3. **Origen étnico:** Algunas mutaciones son más frecuentes en ciertos grupos humanos: Ej. Talasemias en población del mediterráneo, Enfermedad de Tay Sachs en judías, etc.
4. **Consanguinidad:** el parentesco entre los integrantes de una pareja aumenta probabilidad de que compartan un gen deletéreo y el riesgo de un hijo con una afección recesiva.
5. **Exposición a teratógenos:** drogas, radiaciones, contaminantes ambientales.

INFORMACION SOBRE DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DEFECTOS CONGENITOS

¿QUE ES EL ASESORAMIENTO GENETICO?

Es el acto médico que se realiza durante una consulta con el especialista y que permite:

- ✚ Evaluar el riesgo de que se manifieste o se repita una determinada enfermedad o un defecto congénito.
- ✚ Transmitir a la pareja el pronóstico familiar en cuanto a su futura descendencia.
- ✚ Indicar técnicas de estudio apropiadas para cada caso. ³

¿CUALES SON LAS CAUSAS DE LOS DEFECTOS CONGENITOS?

Los defectos congénitos son malformaciones o enfermedades presentes en el momento del nacimiento. Si bien no siempre se conocen sus causas, algunos defectos pueden ser producidos por:

- Genes transmitidos de padres a hijos.
- Anomalías en el número o estructuras de los cromosomas (elementos microscópicos que contienen genes).

¿COMO ACTUAR ANTE LA DUDA?

Es importante tener en cuenta que la mayor parte de los niños nacen sanos, pero aproximadamente un 3 % presenta algún defecto congénito de distinta importancia. Recurrir al asesoramiento genético permitirá a la pareja averiguar sus posibilidades de tener un hijo con defecto congénito.

¿EN QUE MOMENTOS PUEDEN DIAGNOSTICARSE ESOS DEFECTOS?

En los últimos años se han perfeccionado métodos que, antes del nacimiento, permiten el diagnóstico precoz de numerosos defectos congénitos.

¿EN QUE SITUACIONES SE JUSTIFICA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL?

Se considera que los estudios prenatales están justificados en los siguientes casos:

1. Cuando la edad de la madre es de 35 años o más.
2. Cuando se tuvo previamente un niño con una anomalía cromosómica.
3. Cuando se tuvo previamente un niño con un defecto congénito diagnosticable por alguna técnica de estudio prenatal.
4. En personas sanas pero portadoras de alguna anomalía cromosómica, un trastorno metabólico o algún gen mutado.
5. Cuando durante el control del embarazo, se detecta alguna anomalía como variaciones en el volumen de líquido amniótico o alteraciones en el crecimiento o desarrollo del bebé detectados por ecografía.
6. Cuando en algún estudio de screening (ej. Marcadores bioquímicos) sugiere un riesgo aumentado.

¿EN QUE CONSISTEN LOS ESTUDIOS PRENATALES?

TECNICAS NO INACIDOS VIVOSASIVAS

ECOGRAFIA

Esta técnica que es inocua, permite observar al bebé desde el inicio de la gestación. En un estudio ecográfico especializado a partir de las 16 semanas de embarazo; se puede detectar un alteraciones o porcentaje de malformaciones genéticas.

Para establecer con certeza el origen de ellas (por Ej. una anomalía cromosómica) y su pronóstico, son necesarias otras técnicas complementarias. Esto posibilita, en algunos casos, el tratamiento precoz del trastorno o una conducta obstétrica y/o neonatal apropiada. Existen también otros estudios

basados en la ecografía doppler fetal, que son los aplicados de acuerdo a distintas situaciones clínicas.

TAMIZAJE PRENATAL EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACION.

Entre las semanas 10 a14 de gestación (3 meses) es posible la evaluación del embarazo utilizando múltiples marcadores. Los más utilizados en la actualidad son:

1. Edad materna.
2. Translucencia nual (TN).
3. Proteína plasmática asociada al embarazo (Papp-a), Y Sub unidad beta libre de la gonadotrofina coriónica humana (beta hCGlibre).

¿QUE ES LA TRANSLUCENCIA NUCAL?

Es un espacio existente debajo de la piel de la nuca del bebe, y que puede observarse por ecografía en la mayoría de los embarazos normales. El grosor de este espacio varía con las semanas de gestación. Se ha observado que la TN se encuentra engrosada en la mayoría de los fetos con anomalías cromosómicas.(Figura N.3 , 4 y 5)

FIGURA N. 3



FIGURA N.4



FIGURA N.5



¿QUE SON PAPP-A Y LA HCG LIBRE?

Son proteínas producidas por la placenta y que pueden dosarse en suero de la madre mediante una simple extracción de sangre del brazo. Se ha observado que la mayoría de los fetos con anomalías cromosómicas presentan una elevación o una disminución de estos marcadores en la sangre de la madre. La utilización de la edad materna, consignada con uno o más de estos marcadores bioquímicos y ecográficos, permite estimar precozmente en el embarazo el riesgo para Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas, y posibilita así un asesoramiento más preciso. ⁴

TAMIZAJE PRENATAL EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACION. TRIPLE TEST.

Al igual que en el primer trimestre, entre las semanas 15 y 20 de gestación (3 ½ a 4 ½ meses) es posible evaluar el riesgo para anomalías de cromosomas usando los siguientes marcadores:

1. Alfa-feto proteína.
2. Gonadotropina coriónica humana (hCG).
3. Estriol no conjugado (uE3).

La edad materna en asignación con dos o tres de estos marcadores bioquímicos, permite estimar en el embarazo el riesgo para síndrome de Down y otras anomalías de cromosomas, y posibilita así un asesoramiento más preciso.

ALFA-FETO PROTEÍNAS (AFP) Y TAMIZAJE PARA OTROS DEFECTOS CONGENITOS.

La AFP es una proteína producida normalmente por el feto y que llega al líquido amniótico y a la sangre de la madre. Sus niveles varían al igual que la mayoría de los marcadores bioquímicos, con la edad gestacional (semanas del embarazo).

¿PARA QUE SIRVE EL ANALISIS?

Un valor normal de AFP constituye un elemento más de buen pronóstico para el embarazo. Cuando sus valores no son normales ayuda a identificar embarazos que pueden presentar mayor riesgo de complicaciones perinatales.

¿QUE DEFECTOS CONGENITOS SE PUEDEN DETECTAR CON ESTE ANALISIS?

Se pueden detectar distintos defectos congénitos, especialmente anomalías del cierre del tubo neural (ACTN) como la espina bífida, y defectos de la pared abdominal como onfalocele.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

¿QUE SIGNIFICA UN RESULTADO NEGATIVO?

Un resultado normal indica que el embarazo tiene un buen pronóstico, y que el bebé presenta muy bajo riesgo de tener un defecto congénito.

Si bien no es posible descartar totalmente la presencia de alguna anomalía, este tipo de resultado indica que no sería necesario recurrir a estudios invasivos que podrían significar un riesgo para el embarazo.

¿UN RESULTADO POSITIVO O ANORMAL INDICA QUE EL BEBE ESTA AFECTADO?

No. Solo indica que sería beneficioso completar la evaluación del embarazo con pruebas de mayor precisión. Sin embargo, en la mayoría de los casos el bebé será normal. Es importante remarcar que estos estudios constituyen pruebas de tamizajes o screening, es decir que permiten identificar embarazos de mayor riesgo para un problema, y que no son pruebas diagnosticas en sí misma. Estadísticamente alrededor del 5 % de las embarazadas con bebés

sanos pueden tener algunas de esas pruebas con un resultado anormal. (Figura N.6)



FIGURA N.6

ASPIRACION DE VELLOSIDADES CORIONICAS

Esta técnica permite el análisis cromosómico en células de vellosidades coriónicas. En algunas situaciones especiales (por ejemplo, en parejas portadoras de un gen mutado) a través de técnicas de genética molecular se puede diagnosticar otro tipo de defecto congénito. Este estudio se realiza en forma ambulatoria a partir de la décima segunda semana de gestación.

El material se obtiene bajo control ecográfico por vía abdominal con mínimas molestias. Es conveniente un reposo relativo luego del estudio, pudiendo presentarse ocasionalmente algunas molestias de tipo menstrual o una pérdida sanguínea escasa por genitales. (FIGURA N.7)

PLACENTA. LUGAR DE OBTENCION DE LAS VELLOSIDADES CORIALES
--

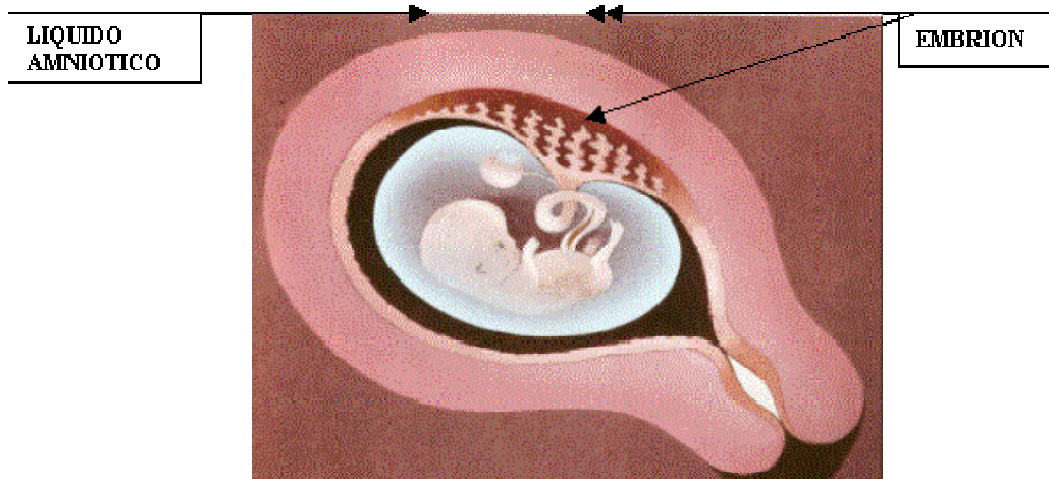


FIGURA N.7

¿QUE RESULTADOS SE OBTIENEN DE DICHO ESTUDIO?

Por medio de este método se pueden diagnosticar anomalías cromosómicas y cuando esté indicado, algunos trastornos por mutación de genes, no así otros defectos debidos a otras causas, como cardiopatías congénitas, por ejemplo.

¿CUANTO DEMORAN ESTOS RESULTADOS?

Habitualmente el resultado del estudio se obtiene entre los 3 y 5 días de realizado. Si es necesario puede estar en el día.⁵

¿QUE GRADO DE CERTEZA TIENE EL ESTUDIO?

En la actualidad existe experiencia suficiente como para afirmar que las discrepancias diagnosticas son excepcionales. En raras ocasiones (por ejemplo la presencia de más de una línea celular, mosaicismo) es necesario confirmar los resultados en una muestra de líquido amniótico, realizar un análisis cromosómico en los padres para la interpretación de un resultado, o una ecografía especializada.

¿EL PROCEDIMIENTO PRESENTA INCONACIDOS VIVOSENIENTES?

Muy raramente el estudio puede fracasar por la calidad o cantidad del material obtenido. La técnica tiene algunas contraindicaciones, no siendo factible su aplicación en todos casos. Cuando se realiza este estudio el riesgo de pérdida es de un 0.5 %.

AMNIOCENTESIS

En general esta técnica se realiza en forma ambulatoria a partir de las 15 semanas de gestación obteniéndose líquido amniótico por punción a través de la pared abdominal bajo control ecográfico. Las células fetales que se encuentran en este líquido se cultivan para su multiplicación, a fin de realizar posteriormente el análisis cromosómico. En este líquido también se mide alfa feto proteína (AFP).

Esta proteína fetal permite sospechar la existencia de algunos defectos del bebé de origen no cromosómico.

¿CUANTO DEMORAN SUS RESULTADOS?

Entre dos y tres semanas, aproximadamente. En este procedimiento las discrepancias diagnosticas también son excepcionales.

¿QUE INCONVENIENTES SE PUEDEN PRESENTAR?

En muy raras ocasiones el cultivo de las células puede fracasar o el material obtenido ser insuficiente. En general el riesgo relacionado con la pérdida del embarazo es de 0,5 %.

MENSAJE A LA PAREJA

Ante un embarazo, es importante comprender el deseo de los padres de estar informados sobre la salud del bebé. Por lo tanto, confirmar que aún en aquellas parejas de mayor riesgo, el problema es tener un hijo sano.⁶

Por otra parte, conociendo con anticipación una posible anomalía, los padres se pueden preparar para recibir un niño que recibirá mayores cuidados, al tiempo que permitirá a los especialistas establecer la mejor conducta médica, tanto para la madre como para su hijo. Frente a cualquier duda, usted puede recurrir a su médico, quien junto con el genetista, neonatólogo y otros profesionales especializados, le podrán brindar una correcta información sobre el pronóstico familiar y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que pueden ser utilizados.⁷

¿Cuáles defectos de nacimiento son investigados por la AFP Tetra?

Defectos abiertos del tubo neural

Los defectos abiertos del tubo neural, tales como la espina bífida, ocurren cuando el tubo neural del bebé no cierra completamente durante el desarrollo, dejando la médula espinal expuesta.

Aproximadamente 1 de 1000 niños tienen espina bífida abierta. Los efectos secundarios de tener espina bífida abierta van desde dificultad en el control de la vejiga hasta parálisis y retraso mental. El estudio de AFP Tetra en sangre materna es capaz de identificar hasta el 80% de los embarazos que pudieran presentar defectos de cierre del tubo neural.

El síndrome de Down

El síndrome de Down ocurre en aproximadamente 1 de 800 nacimientos y es consecuencia de la presencia de un cromosoma extra en el bebé. Los cromosomas son unidades de herencia. En un embarazo normal cada niño hereda un total de 46 cromosomas, 23 de la madre y 23 del padre. A veces un error en la división causa que el niño herede más o menos de ciertos cromosomas. En cuanto al síndrome de Down, en vez de heredar un cromosoma del par 21 de cada padre, el bebé recibe un total de tres cromosomas 21.

Los niños afectados por el síndrome de Down (que se llama también trisomía 21) tienen algún grado de retraso mental y pueden sufrir anomalías físicas como las malformaciones cardíacas. La AFP Tetra puede detectar 75% a 80% de embarazos afectados por el síndrome de Down.

La trisomía 18

La trisomía 18 (que también se llama el síndrome de Edwards) es raro; ocurre en solo 1 de 8000 nacimientos. En la trisomía 18, como con el síndrome de Down, el problema es un cromosoma extra—en este caso el cromosoma 18. Los niños que sufren de la trisomía 18 exhiben defectos significativos de nacimiento y retraso mental severo. Pocos logran sobrevivir hasta la edad de 12 meses. La AFP Tetra puede detectar más del 60% de los embarazos afectados por la trisomía 18.⁸

¿Qué significa si mi análisis de la AFP Tetra resulta negativo?

Un resultado negativo reduce la posibilidad de que su niño tenga un defecto abierto del tubo neural, el síndrome de Down, o la trisomía 18; no obstante, la AFP Tetra no es diagnóstico y no puede asegurar completamente que no existan dichos problemas. La prueba de la AFP Tetra no investiga otros defectos.⁹

¿Un resultado positivo de la AFP Tetra significa que mi bebé tiene un defecto congénito?

No. La AFP Tetra es un análisis de laboratorio; no puede diagnosticar problemas con su bebé o con su embarazo. La prueba solo identifica aquellas mujeres que tienen más riesgo de tener un bebé con defecto del tubo neural, el síndrome de Down, o la trisomía 18.

Generalmente, un resultado positivo de la AFP Tetra significa que otros estudios diagnósticos deben ser llevados a cabo.

¿Cuáles son las otras pruebas que se ofrecen si mi AFP Tetra resulta positivo?

Si su resultado es positivo, las opciones son determinadas privadamente por la mujer embarazada y su médico. ¹⁰

CAPÍTULO III

Evaluación Anteparto de la condición fetal :

Detección de los Factores de Riesgo, que puedan dar alteraciones en el desarrollo y crecimiento fetal, de modo de generar intervenciones oportunas que permitan que el feto pueda expresar su máximo potencial genético. El diagnóstico fundamental es la insuficiencia placentaria:

Nutricional: circuitos de ahorro energético con RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO y muerte fetal

Respiratoria: metabolismo anaerobio, acidosis metabólica, asfixia y muerte

Asignación

Métodos clínicos:

Medición de la Alteraciones Uterina

Estimación del peso Fetal

Estimación del LA

Cuantificación de los movimientos Fetales: sensibilidad pero poco especificidad, mas importante en población de alteraciones riesgo.

Auscultación de LCF

Métodos Complementarios:

Amnioscopia: los amnioscopios son rígidos, metálicos y con luz que permiten la visualización directa del LA, a través de las membranas fetales. Permite detectar meconio específico. Se usa en EG >36 semanas, cervix permeable.

Contraindicaciones: RPM, placenta previa, alteraciones cuello (dilatación espontánea). Composición: RPM

Amniocentesis: Método invasivo por agujas y guía ecográfica (a <EG se debe extraer un > volumen de LA, 1cc por semanas). Uso en > 14semanas. Complicaciones: mortalidad fetal del 1%, corioanmionitis, RPM. Estudio de LA para cariotipo fetal, madurez pulmones, enfermedad hemolítica perinatal, infecciones perinatales (PCR). Drenaje de LA: PHA.

Cordocentesis: Método invasivo que saca sangre de la vena umbilical. Se usa en >18semanas. Composición: muerte fetal de 2%. Estudio de cariotipo fetal (cultivo de fibroblastos o linfocitos*), infecciones perinatal (TORCH y parvovirus), hidrops fetal, estado ácido-base. Utilidad terapéutica: transferencia de GR, plaquetas, digoxina, antiarrítmicos. Composición: bradicardia refleja.

Anatomía de la circulación Fetal :

1.- Ductus Venoso : la sangre de la vena umbilical pasa al hígado (SO₂ 80%) donde 60% pasa por el ducto venoso a la VCI. 40% contacta con los hepatocitos y proteínas al feto de algunas sustancias en forma parcial (vulnerabilidad a las drogas)

2.- Foramen Oval : 1/3 de la sangre pasa de AD a VD y 2/3 pasa a AI, porque el pulmón no está cumpliendo la función de intercambiar gases y posee alteraciones de resistencia. De la VCI la sangre viene con un flujo laminar y al contactarse con el foramen oval la sangre se oxigena (capas internas que van más rápido) son las que pasan a AI. Así se prioriza la circulación cerebral y coronaria. Existe una interacción hormonal entre cerebro y pulmones (VCS, AD, VD, Pulmones).

3.- Ductus Arterioso : comunica la arteria pulmones con la Aorta y desemboca a la salida de los vasos cervicales para que la sangre desoxigenada entre en la circulación sistémica no en el SNC.

Líquido amniótico :

9 semana de gestación se forma la cavidad amniótica. El volumen aun en forma progresiva 10 ml a las 8 semanas, 800 ml a las 32 semanas y 300 ml a las 40 semanas.

Producción y Remoción :

Producción: secreción líquido del pulmones fetal y excreción de orina fetal.

Remoción: barrera corioamniótica, deglución fetal. Recambio de líquido de 3x en 24h

Orina fetal: 600ml/d feto de termino, entrega además componentes de osmolaridad o activas. Al termino del embarazo la orina es hipotónica por lo que hay regulación renal.

Tracto respiratorio : 200ml/d feto de termino

Tracto Digestivo : se depura el líquido amniótico gracias a la deglución fetal (reabsorción de Na⁺ y agua intestinal). 500ml/d en feto de termino

Placenta y membranas : actúa con difusión simple (semipermeable). Antes de las 20 semanas existe un predominio del paso de sustancias y solutos desde la madre hacia la cavidad amniótica y luego se invierte. Otros sitios de intercambio : piel fetal en <25semanas, cordón umbilical es controversial

Composición de líquido amniótico :

De termino 98-99% es agua y 2-1% son solutos

Composición hidrosalina : hasta 30 semanas es igual a la composición materna, luego disminuye 10% Na⁺ y aumenta 70% urea con esto la osmolaridad baja 9% con respecto a la materna (258mosmolaridadolaridad/kg).

Proteínas : la pinocitosis a través de las membranas corioamnióticas entregan proteínas al líquido amniótico. La alfa feto proteínas es producen por el hígado fetal y sale por la orina, aumenta su concentración hasta las

14 semanas luego disminuyen. Su aumenta sobre valores normales se asociación a malformaciones del tubo neural.

Lípidos : surfactante pulmones de origen fetal, su medición orienta sobre la madurez pulmones

Hormonas : se cree que tienen función paracrina en algunas funciones orgánicas fetales. Cortisol, cortisona, Ad, NA, lactógeno placentario, Gonadotrofina coriónica, estriol. ¹¹

Enzimas : acetil colinesterasa se asociación a malformaciones del tubo neural. La cistino aminopeptidasa del tubo digestivo fetal aumenta cuando hay meconio.

Células : células naranjas (con lípidos intracelulares) aumenta por sobre las azules en tinción de vinilo. Permite estimar edad gestacional.

Amniocentesis : evalúa la condición fetal, madurez pulmones, bienestar fetal, estudio cromosómico, enfermedades genéticas, bilirrubina fetal, alfa feto proteína y acetilcolinesterasa y diagnóstico de invasión microbiana de la cavidad amniótica.

Polihidroamnios :

LA (Líquido amniótico) >2000ml. Incidencia de 0.26-0.7%. Los Síndromes clínicos se dan en > 3000ml.

Sospecha : alteraciones uterina > a la edad gestacional o impresión palpatoria de > LA.

Diagnóstico : Eco : estimación del volumen de LA por el volumen intrauterino total (> a un desviación estándar sobre el X) / bolsillo de LA > 8cm de profundidad y de 1cm de ancho / Sumatoria de la medición en el eje perpendicular de los bolsillos de LA en los 4 cuadrantes >20cm.

Clasificación :

Polihidroamnios Agudo : 2% del total. En pocos días durante el 2º trimestre (20-24semanas). Puede producen en la madre ortopnea, dolor abdominal, edema de pared abdominal, nauseas y vómitos. Evoluciona a parto de 28semanas y RN prematuro.

Polihidroamnios Crónico : de inicio mas tardío, insidioso, durante semanas y menos Síndromes.

Etiopatogenia : idiopático, DM, malformaciones fetales, embarazo múltiple, eritroblastosis fetal.

Causas Maternas : isoimmunización, DM

Causas Ovulares : corioangioma, placenta circunvallata

Causas Fetales : embarazo múltiple, malformaciones (GI, SNC, misceláneas), enfermedades genéticas, cardíacas, endocrinas, hematológicas, infecciosas, misceláneas

Complicaciones: anteparto: parto prematuro, Síndromes maternos y compresión ureteral / trabajo de parto: DPPNI, prolapso del cordón umbilical o EE fetal, muerte / Puerperio : hemorragia por sobre distensión.

Pronostico : 2x aumenta la mortalidad perinatal, si se asociación a malformaciones aumenta a 7.

Manejo : estudio : eco, test de membranas, test de tolerancia a la glucosa, test de sífilis, y TORCH. La mayoría no requiere tto, la disminuida y dolor abdominal se manejan con reposo. No disminuyen consumo de agua o usar diuréticos. En casos severos amniocentesis iterativa (riesgo de infección, parto prematuro y desprendimiento de placenta). ¹²

Oligohidroamnios :

< LA. Asociación a RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, anomalías congénitas y aumenta mortalidad perinatal. Incidencia 0.4-5.5%.

Diagnóstico : alteraciones uterinas estacionaria, reducción de la percepción de los movimientos fetales y palpación fácil de las partes fetales. Confirmación con Eco : estimación subjetiva de disminuyen LA para la EG, objetivo : disminuyen del bolsillo de LA < 2cm de profundidad o < 2cm de diámetro > (severo < 1cm y moderado de 1-2cm).

DD : AINES (indometacina) y rotura temprana de membranas

Clasificación :

Oligohidramnios de 2º trimestre o Tipo I : 13-27 semanas, menos frec 2.4 por 1.000. Se asociación a malformaciones congénitas (renales) y alteraciones con muerte perinatal.

Oligohidroamnios de 3º trimestre o tipo II : se asociación a RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO y síndrome de disminuye la madurez fetal, embarazo prolongado. Causa insuficiencia placentaria (disminuída distribución de flujo con menos actividad pulmonar y renal)

Complicaciones : anteparto : Síndrome de oligohidroamnios (hipoplasia pulmonar, deformidades ortopédicas, facie de potter, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO) / durante el parto : Sufrimiento fetal por composición del cordón.

Pronóstico : mortalidad perinatal de 90 por 1000 (en vez de 8), 40% tienen SÍNDROME DE SUFRIMIENTO FETAL

Manejo : Tipo I : buscar malformaciones fetales y ver crecimiento intrauterino, estudio genético fetal (cariograma o FISH). Reposo y inducción de maduración fetal / Tipo II : evaluación de la unidad feto placentaria (bienestar fetal) y evaluación de interrupción del embarazo en > 34 semanas, 30 semanas post inducción pulmones, 28 semanas con inducción pulmones y UFP normal alcanza 30 semanas o UFP alteraciones a interrumpir. En oligohidramnios severo realizar inducción maduración fetal e interrumpir el embarazo.

Causas de Malformaciones :

3% de los NACIDOS VIVOS tiene anomalías congénitas severas. 50% de los abortos de 1º trimestre genéticas :

Cromosómicas 10.5% ej trisomias

Monogénicas 5% ej : acondroplasia

Multifactorial : 33% ej : fisura palatina

Por teratogenia : 3.3% ej : alcohol

Embarazo Gemelar : 0.6% ej : siameses

Desconocidas : 47.6%

Clasificación de Enfermedades genéticas :

- Anomalías cromosómicas : (de nº aneuploidia / estructurales : translocación o mutación).
- Enfermedades Mendelianas : autosómicas dominantes 75%, recesivas 25%, ligadas al sexo (cromosoma X)
- Enfermedades Multifactoriales
- Trastornos Mitocondriales

Teratógenos :

0-2s producen aborto /

2-8s : aborto, malformaciones mayores, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, CI disminuyen /

8-12s : aborto, disminución /

II y III trimestre : muerte, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, CI disminuyen

Agente Teratógenos :

Enfermedades materna : Diabetes Mellitus del embarazo, fenilcetonuria

Infección Intrauterina : CitoMegalovirus, varicela, rubéola, herpes, parvovirus, toxoplasma, sífilis

Radiaciones

Drogas : OH, tabaco, marihuana, cocaína

Metales : mercurio, plomo, otros

Fármacos : anticonvulsivantes, anticoagulantes, A , antineoplásicos, hormonas, psiquiátricos (litio), antijaquecosos, codeína etc

Otros : Bx vellosidades, legrado uterino, solventes orgánicos, hipoxia severa, fiebre alteraciones, traumatismo severo.

Prevención de malformaciones :

Mujer de edad fértil sin antecedentes, ácido fólico 0.4mg/d y con antecedentes 4mg/d. 1mes preconcepcional y luego hasta 12-14 semanas de embarazo.

Disminuyen defectos en el tubo neural, disminuyen otras malformaciones

FR : edad materna, antecedentes de niño mal formado

DM Pregestacional : 5-10% de las embarazo diabéticas.

Riesgo >2-4x de malformaciones y 3x de aborto. Necesidad planificación de embarazo. Control metabólico : HB glicosilada <7% preconcepcional hasta 14 semanas con malformaciones de 3.4% y con Hb > 10%, 22% de malformaciones. Etiología : aumenta de los RL y oxidación en embriogénesis

Infecciones :

Citomegalovirus: 1% de los embarazo. La primoinfecciones materna contagian al feto en 30-40%, la infección congénita clínica es de 0.5-2%, en recurrencia 2-3%. Las malformaciones de producen en contagio de 1º trimestre : microcefalia, atrofia óptica, microftalmia, calcificaciones cerebrales, CI bajo. No hay vacuna. Infecta al feto en primoinfección o en recurrencia.

Varicela : 1-3casos por 1000 embarazo. Síndrome de Varicela congénita : 0.8-2% primoinfecciones antes de 20semanas (no en recurrencia). Producen : lesiones cutáneas cicatrízales, hipoplasia de EE, SNC (microcefalia, atrofia cerebral, corioretinitis, calcificaciones cerebrales) y RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Rubéola : 90-95% de las embarazo son sero(+), contagio en todo el embarazo, <17semanas es mayor el riesgo de teratogenia.

Síndrome de rubéola congénita : RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, sordera, catarata, glaucoma, microftalmia, retinopatía pigmentaria, alteraciones corazón (ductus, estenosis Aortica, estenosis pulmones), SNC (encefalopatía con CI disminuyen). Vacuna : RA 27/3, virus vivo atenuado. infección en <8 semanas compromete el corazón y los ojos y en > 8 semanas el órgano de Corti y cerebro.

Toxoplasma : 1/1000 partos. la 1º infecciones hay 40% de contagio fetal. En 1º Trimestre : aborto, corioretinitis, calcificaciones cerebrales, microcefalia. Infecciones >2º trimestre_ : RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, óbito fetal, parto prematuro.

Herpes Simple : contagio fetal antes de las 20semanas por vía hematógica es de 40% de los contagios. En el 1º trimestre tiene 50% de mortalidad (aborto). Malformaciones :corioretinitis, cicatrices dérmicas, microcefalia, microftalmia, hidrocefalia, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, composición hepático.

Sífilis : el contagio del feto ocurre en todo el embarazo, el riesgo es > en la sífilis precoz (70-90%) que la tardía (30%). Manifestaciones : RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, PHA, hidrops no inmune, alteraciones esqueléticas, lesiones cutáneas

Radiaciones :

Aborto, malformaciones, retraso mental, efecto oncogénico, infertilidad. Dosis : <5rads sin alteraciones (todos los procedimientos en medicina), > 500 rads abortos, > 50 rads malformaciones frec.

No existe un procedimiento único que producen daño fetal. En exposición alteraciones a 50-250rads puede producen leucemia infantil. La RNM no esta contraindicada pero se evita en <16semanas. Cintigrama contraindicado si se usa yodo radiactivo. Radioscopia se evita. Los medios de contraste se evitan por aumenta el nº de placas (no por si mismo).¹³

Drogas :

Alcohol : síndrome alcohólico fetal : ingesta materna en cualquier parte del embarazo (1º mitad > riesgo) y cualquier cantidad (acetiladora lenta es > riesgo). Produce, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, anomalías craneofaciales (microcefalia, micrognata, microftalmia, epicanto, labio sup delgado, nariz corta, fisuras palpebrales cortas, aplanamiento del maxilar), neurológicos y psiquiátricos (retraso mental, hipotonía, defectos motores, alteraciones conductuales). En > 12 a : problemas escolares, legales, enfermedades psiquiátrica, alcoholismo y droga, diferencias laborales, incapacidad de autonomía.

Marihuana : consumo crónico : oligospermia, anovulación, daño cromosómico en gameto?, no aumenta malformaciones, producen : defecto desarrollo psicomotor, problemas conductual, > leucemia en la infancia

Cocaína : > abortos, DPPNI, RPM, parto prematuro, meconio. Alteraciones fetales : infartos y hemorragias cerebrales, > malformaciones (10%). RN : apgar bajo, síndrome abstinencia, convulsiones, enterocolitis necrotizante en RN termino, alteraciones de desarrollo neurológico, malformaciones por disrupción

Opioides : Heroína y morfina : RN : síndrome abstinencia fetal o neonatal, muerte súbita. Fetal : RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, parto prematuro. > riesgo de malformaciones. Problemas conductuales

Tabaco : > 5 cig : aborto, parto prematuro, PP, DPPNI, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, MP. Disminuyen la fertilidad

Fármacos :

A buenos, C : malos (animales), D : malos (humanos), X : contraindicado

Anticonvulsivantes :

Fenitoína : Su suspensión aumenta la mortalidad por la epilepsia. Síndrome hidantoina fetal : microcefalia, anomalías craneofaciales, RM; defecto paladar, malformaciones Cardiacas. Ca : neuroblastoma

Carbamacepina : C defecto craneofaciales, alteraciones EE, atresia anal, genitales defecto tubo neural

Ac Valproico : defecto tubo neural, malformaciones cardiacas

Fenobarbital : D : malformaciones menores, alteraciones de la coagulación

Anticoagulantes :

Cumarinicos : D Síndrome Warfarina Fetal : hipoplasia nasal, defecto de osificación, atrofia óptica, malformaciones cardiacas, RM, sordera, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

Heparina : no es teratogenica

Antibióticos :

B : penicilina, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas, clinda / contraindicados : tetraciclinas, trimestretropin (Itrimestre), estreptomycin, quinolonas / precaución : aminoglicosidos, silfonamidas (evitar en III), metronidazol (evitar en I), isoniazida, etanbutol, cloranfenicol (evitar I-II)

Quinolonas : C : erosión del cartílago de crecimiento

Aminoglicosidos : C : hipoplasia del esmalteracionese dental, defcto de las extremidades

Cloranfenicol : C : hemólisis, síndrome del niño gris. Se usa en 3º trimestre

Antineoplasicos y Inmunosupresores : D

AntiPsiquiatricos : mantener tto

BDZ : C, D : labio leporino y fisura palatina

Antidep : tricilicos : C, D / fluoxetina B

Fenotiacidas : B (haldol)

Terapia electroshock : segura

Antihipertensivo :

IECA : D : RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, obito, displasia renal, síndrome Potter / BB : B, C / B canales de Ca : C / Metil dopa y hidralacina: no son teratogénicos

Analgesia : se usa morfina o paracetamol. AINES son tocolíticos, producen oligoamnios y cierre prematuro del ductus arterial > 32semanas

Diagnóstico de Anomalías:

Malformaciones, Síndrome de malformaciones, enfermedades genéticas, metabólicas.

Estudio : Imágenes : Eco, RNM / Serología en suero materno : HCG*, AFP*, estriol*, PAPP-A, inhibina (*triple test en 2º trimestre 60% sen y especificidad 100%, aumenta HCG, estriol y AFP disminuyen) / Genético : cariotipo, FISH (sondas específicas por lo que si sale (-) no descarta), PCR / Metabólico : difícil estudio prenatal.

Eco : 18-24semanas, sensibilidad 16-65% (depende del órgano afectado). Down 50% se disminuían. Si se encuentra una malformaciones se debe buscar la otra y la otra y así.

Marcadores Eco para aneuploidia :

1º trimestre : traslucencia nucal > 3mm / LCN < para la EG / Higroma quístico (down, turner)

2º trimestre : pliegue nucal > 6mm / quiste del plexo coroideo (algunos son transitorios) / ventriculomegalia > 10mm / Micrognata / Focos Hiperecogenicos cardiacos (Down) / pielectasia / Arteria Umbilical Única (50% malformaciones) / anomalías de las manos y de los pies / RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO de inicio precoz <24semanas / Hidrops Fetal no inmune / PHA

Trisomía 21 : 1 cada 800nacidos vivos, aún el riesgo con la edad (40 a, 1%nacidos vivos). Riesgo de recurrencia : alteraciones por no disminución (90% de los casos) es semejante al riesgo de la edad materna, en cambio si es por traslocación (5-10% translocación 14-21) de madre portadora 12-15% y padre portador 2-3%. El 80% son embarazo que no llegan a termino. Hallazgo en Eco : pliegue y traslucencia fetal aumenta, malformaciones cardiaca, atresia

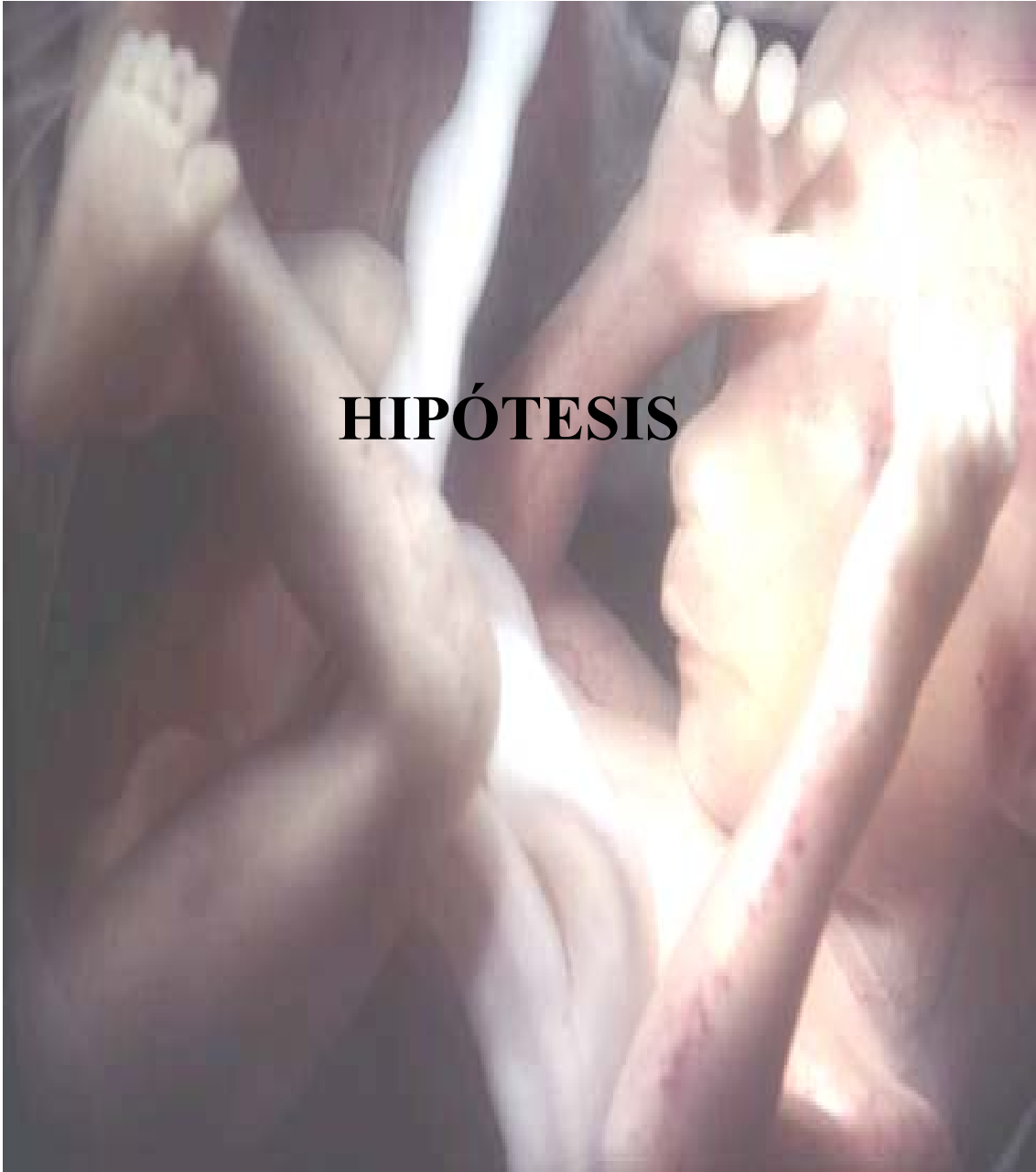
duodenal, ausencia de falange media del meñique, dedos de los pies en sandalia, huesos largos cortos.

Trisomía 18 : 1/6000 nacidos vivos. Hallazgos : RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, malformaciones cardiaca 90%, quiste coroideo, hernia diafragmática 30%, onfalocele, defectos del tubo neural

Trisomía 13 : 1/10000 nacidos vivos RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO, 50% muerte al año. Abortos espontáneos en 95%. Hallazgos : holoprosencefalia, microftalmia, microcefalia, labio y paladar fisurado, polidactilia, onfalocele, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO de inicio precoz y PHA

Indicación de Estudio Genético : edad materna > 35 a, screening serologico alteraciones, antecedentes de hijo con aneuploidia, progenitor portador de translocación, RETRASO CRECIMIENTO INTRAUTERINO de inicio precoz, una o mas malformaciones mayores, una o mas marcadores eco gráficos, ansiedad materna

Obtención de la muestra : Amniocentesis, Cordocentesis, Bx vellosidades, Bx placenta, detección de c fetales en muestra de sangre materna. Bx velocidades : 9-14semanas, contraindicaciones en <9semanas, aborto en 0.4-5%, metrorragias, via transcervical, transvaginal, abdominal.



4. HIPÓTESIS

4.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

La determinación de Alfa fetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa mediante la técnica de Microelisa, será muy importante para la detección de malformación congénita en mujeres embarazadas durante los 2 primeros meses en los que la organogénesis esta en su mayor actividad.

4.2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA

El aumento de los niveles por debajo de su valor normal de Alfa fetoproteínas, y altos o normales de 17 Beta estradiol y Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa indican de manera segura y eficaz la detección de malformación congénita en mujeres embarazadas durante los 2 primeros meses de gestación.

4.3. VARIABLES DE LA HIPÓTESIS

Hipótesis Principal

Independiente

malformación congénita

Mujeres embarazadas

Dependiente

Alfa fetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa.

Hipótesis Alteraciones alternativa

Independiente

Niveles de Alfa fetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa.

Dependiente

Malformación congénita en mujeres embarazadas durante los 2 primeros meses

Organogénesis

4.4. CONCEPTUALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Hipótesis Principal e Hipótesis Alternativa

Independiente

Malformación congénita .- malformación producen durante los primeros 4 meses de la vida intrauterina y del desarrollo fetal en la cuál cualquier factor interno o externo causa daño a nivel del desarrollo de los órganos del feto.

Mujeres embarazadas.- mujeres en edad fértil cuyo período menstrual ha desaparecido por presentar gestación compatible con embarazo y en cuyo vientre y cavidad uterina se desarrolla el producto de la concepción el cuál tiene una edad gestacional que va de 1 a 280 días.

Dependiente

Alfa fetoproteínas.- La AFP es una glicoproteína de cadena única con un peso molecular de aproximadamente 70.000 daltons. El AFP fue por primera vez descrito como una proteína fetal por Bergstrand y Czar en 1956. El AFP y la albúmina comparten una considerable homología secuencial, así como ciertas funciones fisiológicas. La síntesis de AFP fetal se produce en el hígado, vesícula umbilical y tracto digestivo. La AFP producen por el feto se segrega en el suero fetal, alcanza un punto máximo a las 13 semanas de gestación y luego declina gradualmente durante la gestación. Valores normales entre 0 y 8 ng/ml. (rango de 1,3 a 943,6 ng/ml o de 1,1 a 783,2 IU/ml)

17 Beta estradiol .- La secreción del estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual, con unas concentraciones de alrededor de 30 pg/mL (110 pmol/L) en la fase folicular temprana, 300 pg/mL (1.100 pmol/L) en la fase periovulatoria y 200 pg/mL (730 pmol/L) durante la fase lútea.

Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa.- **HGC**: detección de la subunidad B por RIA de suero 5 miliU/ml.

Organogénesis.- el período de organogénesis (días 16-49) es el tiempo en el cuál se forman los órganos más nobles y sensibles del ser humano, oídos, ojos, cerebro, riñones, corazón, hígado y otros.

4.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE Dependiente	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Alfa fetoproteínas	La AFP es una glicoproteína de cadena única con un peso molecular de aproximadamente 70.000 alteraciones.	Implica el dentro del diagnóstico de enfermedades congénitas, su aumento o disminución	Valores normales entre 0 y 8 ng/ml. (rango de 1,3 a 943,6 ng/ml o de 1,1 a 783,2 IU/ml)	Normal Anormal Cualitativa nominal Se puede determinar frecuencia y %
17 Beta estradiol	Es una hormona plasmática que circula En el plasma, el 40% circula unido a la proteína transportadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG), que es la misma que utiliza la testosterona, aunque con mayor afinidad. El 58% se une a la albúmina y el 2-3% circula libre y, por tanto, en forma activa.	Se encuentra dentro de las funciones que regulan las funciones sexuales y otras con el desarrollo y crecimiento de algunos órganos	concentraciones de alrededor de 30 pg/mL (110 pmol/L) en la fase folicular temprana, 300 pg/mL (1.100 pmol/L) en la fase periovulatoria y 200 pg/mL (730 pmol/L) durante la fase lútea.	Normal Anormal Cualitativa nominal Se puede determinar frecuencia y %
Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa.- HGC:	Las hormonas glucoproteínas están constituidas por dos subunidades, alfa y beta. La subunidad alfa es común a las cuatro, es decir, a la LH, la FSH, la TSH y la gonadotropina coriónica humana (HCG). La subunidad beta, especificidad y diferente	Proteína plasmática asociada al embarazo (Papp-a), Y Sub unidad beta libre de la gonadotrofina coriónica humana (beta hCGlibre).	detección de la sub unidad B por RIA de suero 5miliU/ml.	Normal Anormal Cualitativa nominal Se puede determinar frecuencia y %

VARIABLE Independiente	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Malformación congénita	Malformación producen durante los primeros 4 meses de la vida intrauterina y del desarrollo fetal en la cuál cualquier factor interno o externo causa daño a nivel del desarrollo de los órganos del feto.	Implica el estudio de defectos anatómicos producen por el desarrollo fetal intrauterino, dentro del campo de la ginecología	Número de malformaciones Defectos abiertos del tubo neural El síndrome de Down La trisomía 18	Presencia o ausencia Cualitativa nominal Se puede determinar frecuencia y %
Mujeres embarazadas	Mujeres en edad fértil cuyo período menstrual ha desaparecido por presentar gestación compatible con embarazo y en cuyo vientre y cavidad uterina se desarrolla el producto de la concepción el cuál tiene una edad gestacional que va de 1 a 280 días.	Abarca el estudio del desarrollo fetal en la madre y de sus complicaciones	Número de embarazadas con defectos y sin defectos	Presencia o ausencia de defectos Se puede determinar frecuencia y %



**METODOLOGIA
DE LA
INVESTIGACIÓN**

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

DISEÑO DE ESTUDIO

DISEÑO DE ESTUDIO ES CUASI-EXPERIMENTAL, CORRELACIONAL DESCRIPTIVO.

Se aplica este diseño porque mediante la utilización de las técnicas de laboratorio y un tiempo establecido de junio hasta septiembre del 2006, vamos a analizar las diferentes variantes para medir su efecto, que nos permitirá correlacionar con la problemática de estudio.

Es un estudio de corte transversal o seccional, se caracterizan por describir de manera puntual y precisa las principales variables del estudio en un tiempo y espacio determinado dando énfasis a los datos encontrados tanto en el grupo nacidos vivos investigados, así como en otros grupos.

UNIVERSO

Mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Rodríguez Zambrano, durante el período 2006.

MUESTRA

(Cálculo del tamaño muestral, ver anexo) Nuestro tamaño muestral constará de 112 personas. Escogidos de las mujeres con primer trimestre de embarazo que presenten uno o más de los factores de riesgos predeterminados, que se atiendan durante junio a septiembre del 2006.

MÉTODO DE ESTUDIO

El método utilizado es:

Inductivo, porque se procederá del análisis de los hechos particulares a una conclusión general, válida y confiable.

Deductivo, se procederá lógicamente del análisis universal a lo particular.

Descriptivo, se basa fundamentalmente en una descripción de los eventos encontrados en el estudio.

TÉCNICAS DE ESTUDIO

Las técnicas constituyen la herramienta para obtener la información necesaria para el desarrollo de nuestra investigación y permitirá comprobar y cumplir los objetivos planteados, las utilizadas en nuestra investigación son las siguientes:
Trabajo de campo, lo realizaremos mediante la observación, evaluación y toma de muestra a las pacientes

Formularios de recolección de datos que incluyen las principales variables del estudio y los valores encontrados.

Fichas clínicas de las estadísticas del Hospital Rodríguez Zambrano de la ciudad de Manta.

Fuentes bibliográficas que serán recopiladas en el transcurso de la investigación.

Análisis de los resultados obtenidos en las pruebas

DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO DE CAMPO.

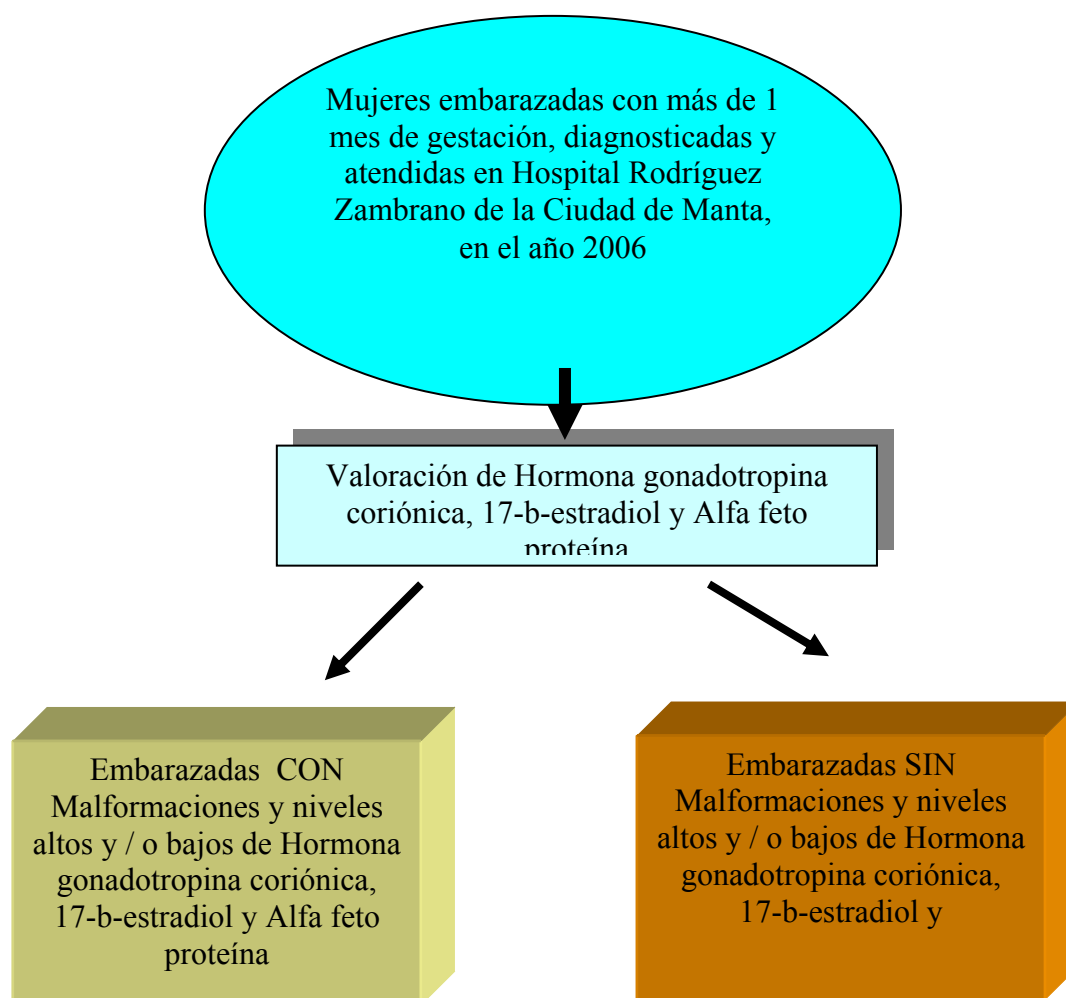
Se obtuvieron 112 muestras de sangre de los pacientes que se atienden en consulta externa del Hospital Rodríguez Zambrano de la ciudad de Manta durante los meses de junio a septiembre del 2006, con previa autorización de los responsables del nosocomio.

Procediendo a tomar la respectiva muestra mediante punción venosa, consideran la selección de inclusión a todas aquellas mujeres embarazadas que presentaron factores de riesgos.

Para la recolección de la muestras se la realizo con los parámetros establecidos para tomar la muestra, transporte y conservación de la misma.

Se realizo el análisis en el Laboratorio **NOVA** mediante la técnica de ELISA. Una vez obtenidos los resultados de los análisis se procedió a realizar los cuadros y gráficos con su respectiva interpretación.

ESQUEMA DEL TRABAJO



CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Podrán ingresar al estudio todas las mujeres con diagnóstico de embarazo de más de 1 mes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No podrán participar mujeres embarazadas que tengan su período de gestación a término.

INSTRUMENTOS DEL TRABAJO DE CAMPO

Los instrumentos de trabajo de campo nos permitirán recolectar la información necesaria para el desarrollo de la investigación. Dichos instrumentos son: cuadernos de notas, cámara digital, hojas de encuesta

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Se obtuvo apoyo del Director de Tesis, personal académico de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.

AUTORES:

Matilde Veliz Napa

Laura Bravo Arteaga

Katia Dávalos Villa

DIRECTOR:

Dr. Remberto Cevallos

ASESOR:

Lcda.. Josefa Galarza

RECURSOS INSTITUCIONALES

Son las instituciones que intervinieron en nuestro estudio:

Area de consulta externa del **Hospital Rodríguez Zambrano**

Laboratorio clínico **NOVA**

RECURSOS MATERIALES

Son los recursos físicos utilizados para la realización de nuestro trabajo que permitirán la redacción de la tesis y el trabajo de campo.

Material de oficina (material logístico de estadísticas)

Material logístico de Estadística

Computador, cámara digital

Equipos de laboratorio, Bibliografía actualizada (libros, internet)

RECURSOS TECNICOS

Son los equipos de laboratorio utilizados para llevar a cabo nuestro estudio, Equipo de Elisa, tubos de ensayo, computadora, reactivos. Nos permitirán realizar el análisis y obtención de resultados de las muestras a estudiar.

RECURSOS FINANCIEROS

Son los recursos económicos utilizados en nuestra investigación (ver cuadro en anexo)

**INTERPRETACIÓN ESTADÍSTICA Y GRAFICA DE LOS
RESULTADOS DEL TRABAJO DE CAMPO REALIZADO
EN EL HOSPITAL RODRÍGUEZ ZAMBRANO DE LA
CIUDAD DE MANTA A 112 MUJERES CON PRIMER
TRIMESTRE DE EMBARAZO DURANTE EL PERÍODO
DE JUNIO A SEPTIEMBRE DEL 2006**

BASE DE DATOS DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO

PACIENTE	EDAD BIOLÓ	EDAD GESTA	AFP 1,3 a 943,6 ng/ml	HCG	17 BETA pmol/L
1	18	4	146	12000	500
2	22	21	312	14000	400
3	23	13	300	23000	300
4	23	14	123	45000	450
5	22	15	145	47000	210
6	25	16	234	31000	310
7	26	5	19	21000	560
8	33	6	20	13000	340
9	33	7	38	45000	550
10	31	10	415	10000	230
11	32	9	561	9000	140
12	32	8	234	12000	250
13	43	15	511	14500	310
14	40	16	46	17800	240
15	41	17	76	31000	310
16	38	15	146	24500	410
17	39	17	312	27800	250
18	35	18	300	23000	470
19	36	4	123	45000	500
20	18	21	145	47000	400
21	22	13	234	31000	300
22	23	14	19	21000	450
23	23	15	20	13000	210
24	22	16	38	45000	310
25	25	5	415	10000	560
26	26	6	561	9000	340
27	33	7	234	12000	550
28	33	10	511	14500	230
29	31	9	46	17800	140
30	32	8	76	31000	250
31	32	15	20	24500	310
32	43	16	38	13000	240
33	18	17	415	45000	310
34	22	15	561	10000	410
35	23	17	234	9000	250
36	23	18	511	12000	470
37	22	20	46	14500	230
38	25	19	76	17800	140
39	26	21	146	31000	250
40	33	13	312	24500	310
41	33	14	20	27800	240
42	31	15	38	23000	310
43	32	16	415	45000	410
44	32	5	561	47000	250
45	18	6	234	31000	470
46	22	7	511	21000	500
47	23	10	46	13000	400
48	23	9	76	45000	300
49	22	8	146	10000	450
50	25	15	312	9000	210
51	26	16	300	12000	310
52	33	17	123	45000	560
53	33	15	145	10000	340

CONTINUACIÓN DE BASE DE DATOS:

PACIENTE	EDAD BIOLO	EDAD GESTA	AFP 1,3 a 943,6 ng/ml	HCG	17 BETA pmol/L
54	31	17	234	9000	550
55	32	18	20	12000	230
56	32	4	38	14500	140
57	43	21	415	17800	250
58	40	13	561	31000	310
59	41	14	234	24500	240
60	38	15	511	13000	310
61	18	16	46	45000	210
62	22	5	76	10000	310
63	23	6	146	9000	560
64	23	7	312	12000	340
65	22	21	300	14500	550
66	25	13	123	17800	230
67	26	14	145	45000	140
68	33	15	234	10000	250
69	33	16	19	9000	310
70	31	5	20	12000	240
71	32	6	38	14500	310
72	32	7	415	17800	410
73	43	10	561	31000	250
74	40	9	234	24500	470
75	41	8	511	13000	230
76	38	15	46	45000	140
77	39	16	76	10000	250
78	35	17	146	9000	310
79	26	15	312	12000	240
80	33	17	300	14500	310
81	33	18	123	17800	210
82	31	4	145	31000	310
83	32	21	234	24500	560
84	32	13	19	27800	340
85	43	14	20	45000	550
86	40	15	38	10000	230
87	41	16	20	9000	140
88	38	5	38	12000	250
89	18	21	415	14500	310
90	22	13	561	17800	240
91	23	14	234	31000	310
92	23	15	511	24500	410
93	22	16	46	13000	250
94	26	5	300	45000	210
95	33	6	123	10000	310
96	33	7	145	9000	560
97	31	10	234	12000	340
98	32	9	19	14500	550
99	32	8	20	17800	230
100	43	15	38	45000	140
101	40	16	20	10000	250
102	41	17	38	9000	310
103	38	15	415	12000	240
104	18	17	561	14500	310

CONTINUACIÓN DE BASE DE DATOS:

PACIENTE	EDAD BIOLO	EDAD GESTA	AFP 1,3 a 943,6 ng/ml	HCG	17 BETA pmol/L
105	22	18	234	17800	410
106	23	4	511	31000	250
107	23	21	46	24500	470
108	22	13	76	13000	230
109	25	14	146	45000	140
110	26	15	312	10000	250
111	33	16	300	9000	310
112	33	5	123	12000	240

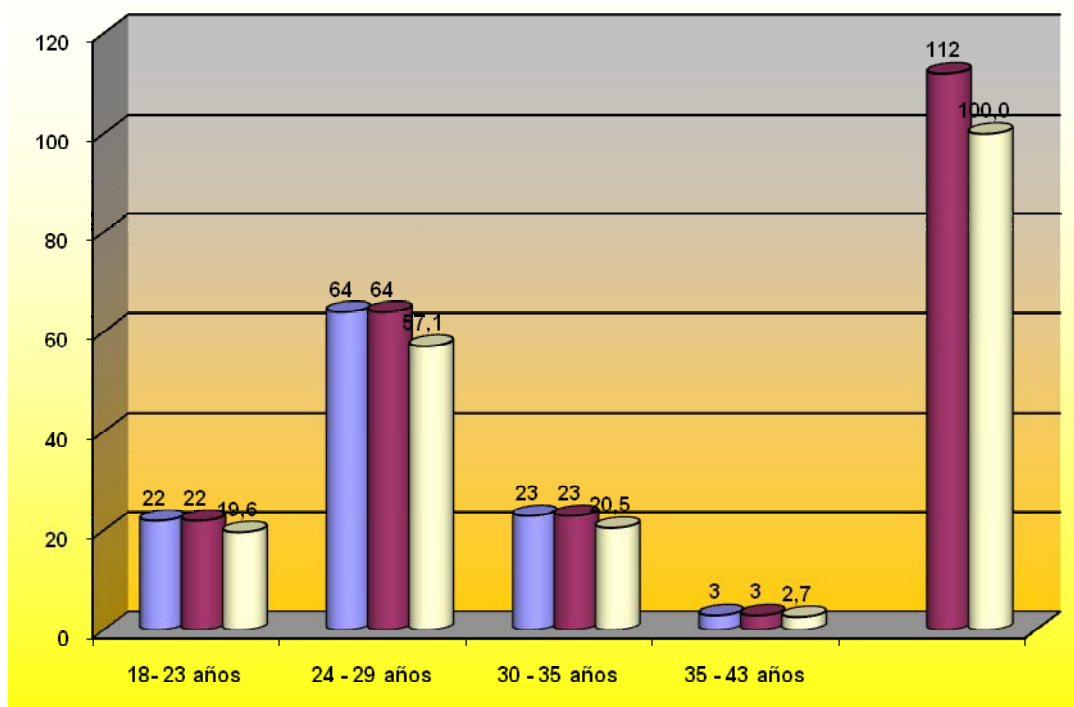
TABLA N.1

Distribución de Embarazadas del estudio, clasificándolas por Edad gestacional y por edad biológica.

RANGO DE EDAD	#	%
18- 23 años	22	19,6
24 - 29 años	64	57,1
30 - 35 años	23	20,5
35 - 43 años	3	2,7
TOTAL	112	100,0

GRÁFICO N.1

RANGOS DE EDADES DE LA PACIENTES DEL ESTUDIO



Fuente: Investigación de HCG, Alfetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

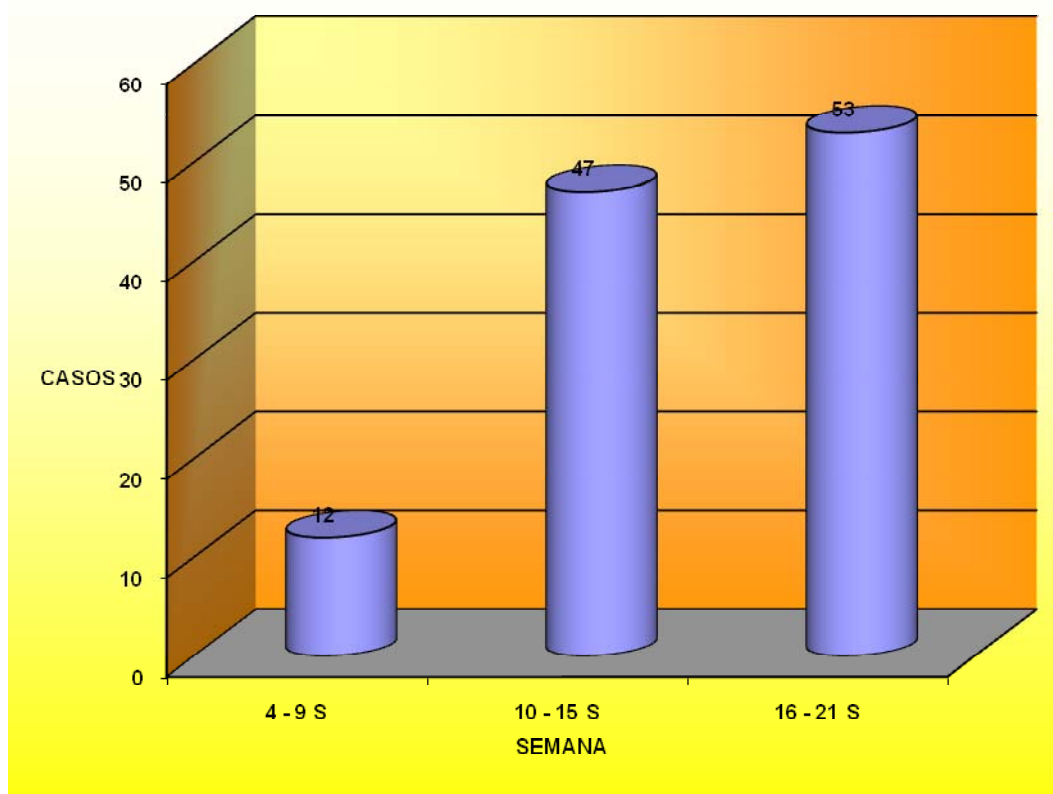
De un total de 112 embarazadas estudiadas se pudo obtener que el rango de edad más frecuente se encontró en la edad entre 24 y 29 años (57,1%) del total. Esto nos demuestra que al parecer se adopta una edad aparentemente madura para lograr un embarazo deseado.

TABLA N.1.1.

S.GESTACIÓN	#	%
4 - 9 S	12	10,7
10 - 15 S	55	49,1
16 - 21 S	45	40,2
TOTAL	112	100,0

GRÁFICO N.1.1.

SEMANA DE GESTACIÓN DE LAS EMBARAZADAS DEL ESTUDIO DE ALFA FETOPROTEÍNA



Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

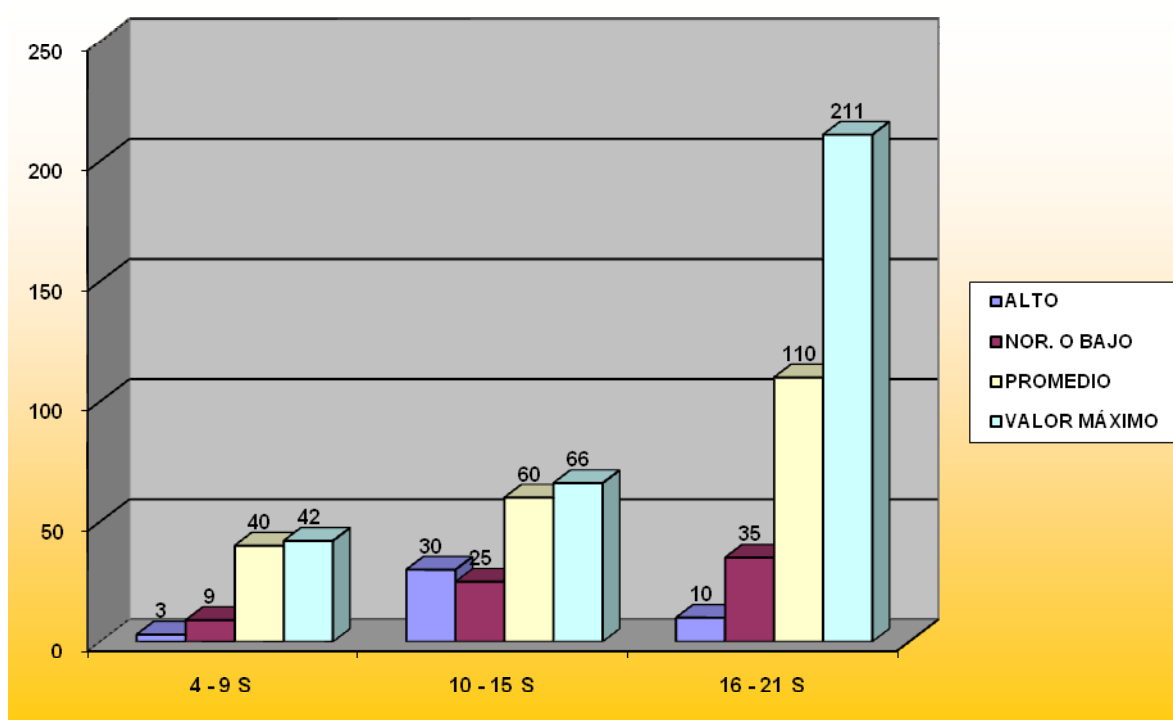
De un total de 112 embarazadas estudiadas se encontró que 55 (49,1%) se encontraban en una etapa de gestación entre 10 – 15 semanas, es decir el mayor porcentaje se observa en una gestación intermedia de edad.

TABLA N.2

Niveles AFP encontrados en las embarazadas, clasificándolos en normales y anormales.

S.GESTACIÓN	#	ALTO	NOR. O BAJO	PROMEDIO ng/ml	VALOR MÁXIMO ng/ml
4 - 9 S	12	3	9	40	42
10 - 15 S	55	30	25	60	66
16 - 21 S	45	10	35	110	211
TOTAL	112	43	69	70	106,3

GRÁFICO N.2



Fuente: Investigación de HCG, Alfetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

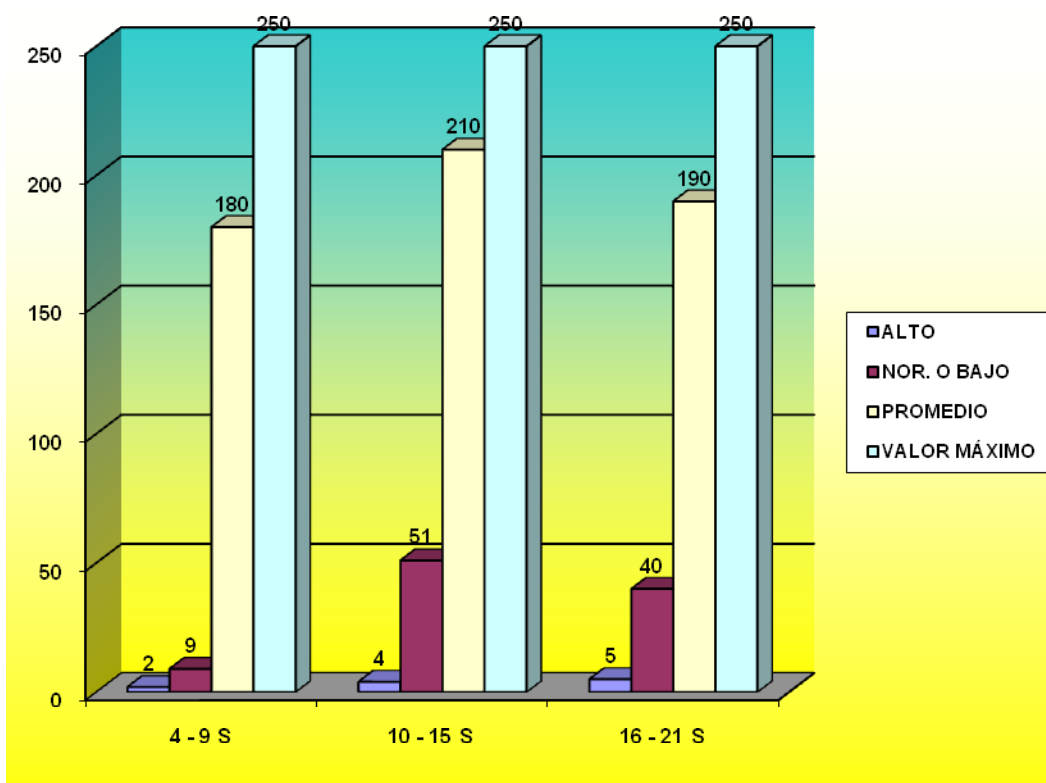
Valores normales entre 8 ng/ml. A 211 ng/ml. detectados entre la 13 y 21 semanas como mínimo y máximo se consideraron para realizar el análisis; así se realizó en primer lugar el promedio por rangos de semanas y se estableció el rango máximo también en promedios de los niveles de AFP, de tal manera que de 55 pacientes en el rango de 10 a 15 semanas 30 tenían niveles altos de AFP con relación a su promedio 60 ng/ml.

TABLA N.2.1

Niveles de Beta estradiol encontrados en las embarazadas, clasificándolos en normales y anormales.

S.GESTACIÓN	#	ALTO	NOR. O BAJO	PROMEDIO pg/mL	VALOR MÁXIMO pg/mL
4 - 9 S	12	2	9	180	250
10 - 15 S	55	4	51	210	250
16 - 21 S	45	5	40	190	250
TOTAL	112	11	100	193	250

GRÁFICO N.2.1



Fuent

e: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

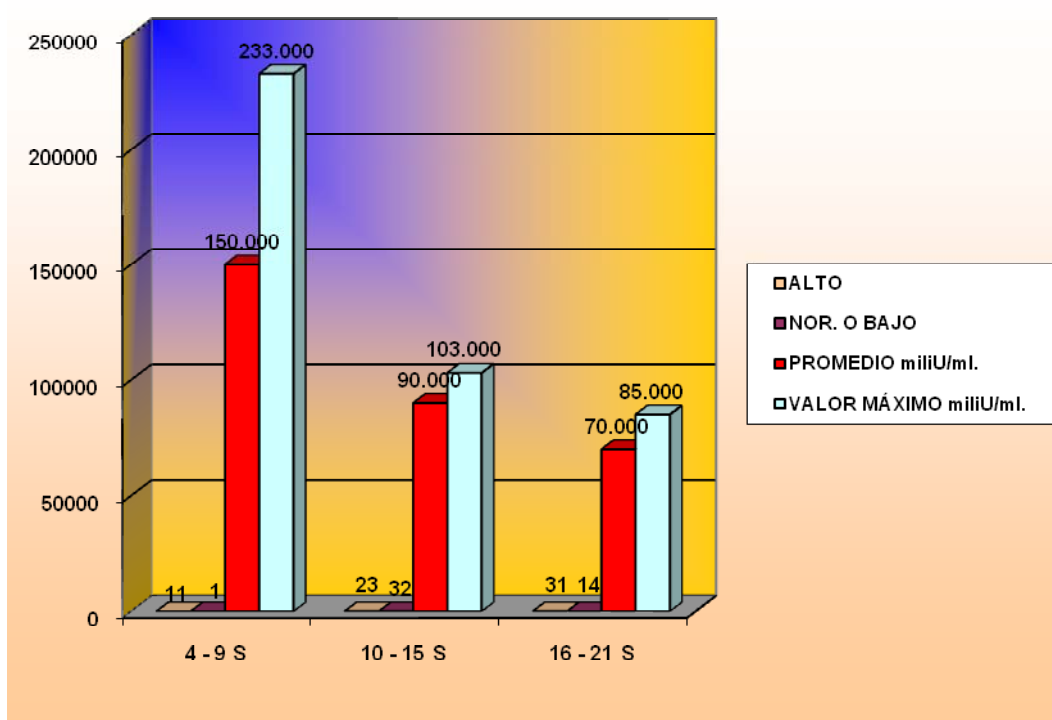
Valores normales entre 30 pg/ml. A 200 pg/ml. detectados entre la 13 y 21 semanas como mínimo y máximo se consideraron para realizar el análisis; así se realizó en primer lugar el promedio por rangos de semanas y se estableció el rango máximo también en promedios de los niveles de B-Estradiol, de tal manera que de 5 pacientes en el rango de 16 a 21 semanas tenían niveles altos de B-Estradiol con relación a su promedio 190 pg/ml.

TABLA N.2.2

Niveles de HCG encontrados en las embarazadas, clasificándolos en normales y anormales.

S.GESTACIÓN	#	ALTO	NOR. O BAJO	PROMEDIO	VALOR MÁXIMO
4 - 9 S	12	11	1	150.000	233.000
10 - 15 S	55	23	32	90.000	103.000
16 - 21 S	45	31	14	70.000	85.000
TOTAL	112	65	47	103.333	140.333

GRÁFICO N.2.2



Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

Se tomaron valores entre 2500 mIU/ml. a 291.000 mIU/ml máximo valor a la 11 semana (81000 a la 21 S, estaría dentro del rango establecido), detectados entre la 13 y 21 semanas como mínimo y máximo se consideraron para realizar el análisis; se estableció el rango máximo también en promedios de los niveles de HCG, de tal manera que de 31 pacientes en el rango de 16 a 21 semanas tenían niveles altos de HCG con relación a su promedio 70.000 mIU/ml .

TABLA N.3

Signos y síntomas asociados con malformaciones fetales encontradas en el grupo de estudio.

ANOMALIAS	FREC.	MATERNO	
		SIGNO ECOGRAFÍA	SÍNTOMA
Retardo del crecimiento tipo II	1	Dism. Crec.uteri.	ninguno
Mieloneningocele cerrado	1	Dism. Crec.uteri.	mareos, náuseas
Mielomeningocele	1	Dism. Crec.uteri.	fiebre, IVU a repetición
Ictiosis	2	Dism. Crec.uteri.	mareos, náuseas
Cardiopatía Congénita e Insuf. Cardíaca	3	Dism. Crec.uteri.	mareos, náuseas
Atrofia Cerebral	2	Dism. Crec.uteri.	ninguno
Retardo del crecimiento Intrauterino	3	Dism. Crec.uteri.	mareos, náuseas
Labio leporino y paladar hendido	2	Dism. Crec.uteri.	mareos, náuseas
Fisura del paladar bilateral	1	Dism. Crec.uteri.	ninguno
Síndrome de Down	1	Dism. Crec.uteri.	falta de apetito
Encefalopatía grado II	3	Dism. Crec.uteri.	mareos, náuseas, falta de apetito
Normales	92	Crec.uteri.Normal o aumentado	mareos, náuseas
TOTAL	112		

Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

De los 112 casos estudiados el mayor número de signos y síntomas fue mareo y náuseas, entre aquellos que fueron normales, es decir ningún síntoma o signo fue preponderante para la patología encontrada.

TABLA N.4

Niveles de HCG, 17 Beta estradiol y AFP encontrados con las malformaciones fetales.

ANOMALIAS	FREC.	AFP	PROMEDIO	17 BETA	PROMEDIO	HGC	PROMEDIO
Retardo del crecimiento tipo II	1	160,00	106,33	270,00	250,00	106.000,00	140.333
Mieloneningocele cerrado	1	120,00	106,33	210,00	250,00	171.000,00	140.333
Mielomeningoplasia	1	90,00	106,33	180,00	250,00	156.000,00	140.333
Ictiosis	2	123,33	106,33	600,00	250,00	102.000,00	140.333
Cardiopatía Congénita e Insuf. Cardíaca	3	80,00	106,33	400,00	250,00	90.000,00	140.333
Atrofia Cerebral	2	75,00	106,33	300,00	250,00	110.000,00	140.333
Retardo del crecimiento Intrauterino	3	110,00	106,33	120,00	250,00	70.000,00	140.333
Labio leporino y paladar hendido	2	90,00	106,33	650,00	250,00	145.000,00	140.333
Fisura del paladar bilateral	1	100,00	106,33	670,00	250,00	150.000,00	140.333
Síndrome de Down	1	70,00	106,33	800,00	250,00	170.000,00	140.333
Encefalopatía grado II	3	100,00	106,33	310,00	250,00	87.000,00	140.333
Normales	92	105,00	106,33	150,00	250,00	56.000,00	140.333
TOTAL	112	101,94	106,33	388,33	250,00	117.750	140.333

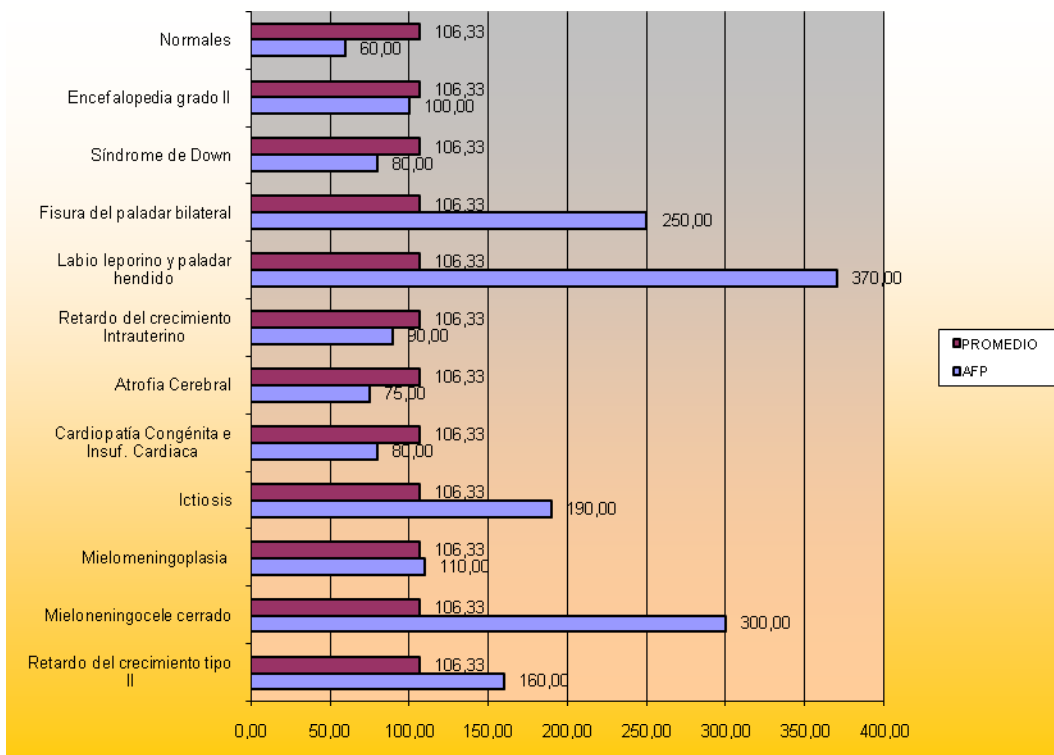
Fuente: Investigación de HCG, Alfetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

Se observa que aquellos niveles bajos de AFP coincidieron con patologías muy relevantes como: Mielomeningoplasia, Cardiopatía congénita, Atrofia cerebral, Labio leporino, Fisura de paladar hendido, Síndrome de Down, y encefalopatía grado II, correlacionalmente los niveles de 17 beta y HGC se mantuvieron muy cerca del promedio normal.

GRÁFICO N.3



Fuent

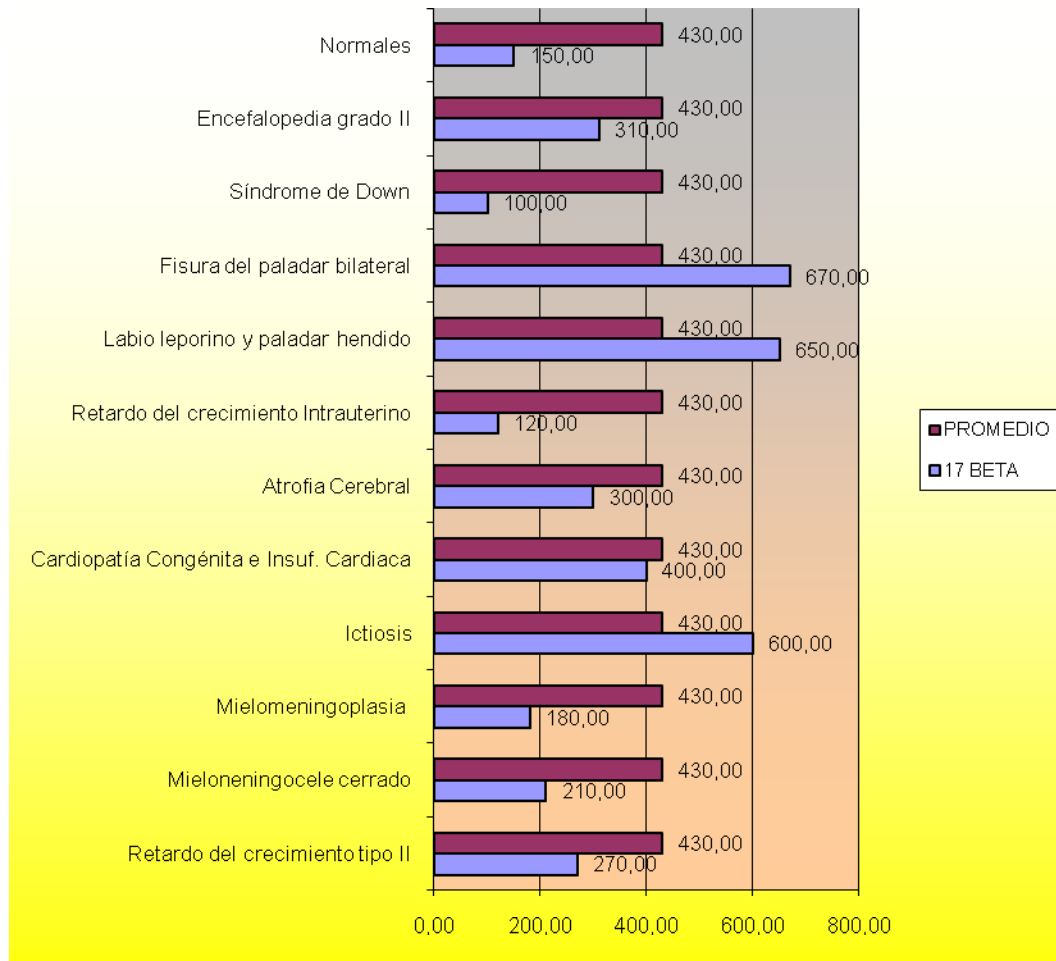
e: Investigación de HCG, Alfabetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

Obsérvese que el menor rango se encontró en el Síndrome de Down con relación a la AFP

GRÁFICO N.3.1.

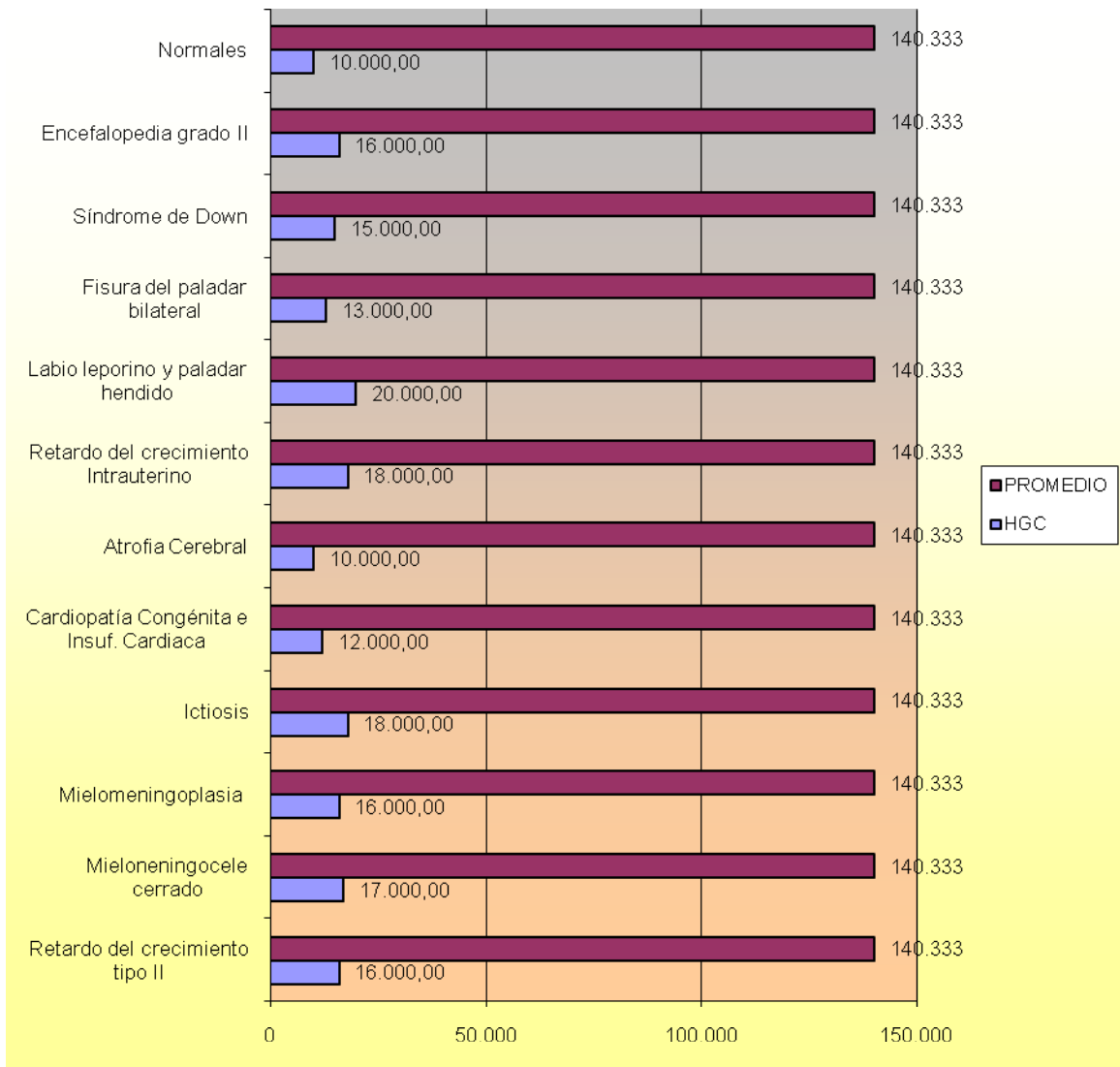


Fuente: Investigación de HCG, Alfetoproteína y 17 beta estradiol 2007
Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

Como en el gráfico anterior se observa que el menor rango se encontró en el Síndrome de Down con relación a la B-Estradiol y su promedio.

GRÁFICO N.3.2.



Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

Teniendo como referencia el síndrome de Down, vemos que en esta patología los niveles de HCG no son muy altos con relación al promedio general, mientras que niveles 20.000 encontrados en el labio leporino indican una correlación con esta enfermedad de manera no significativa como la anterior.

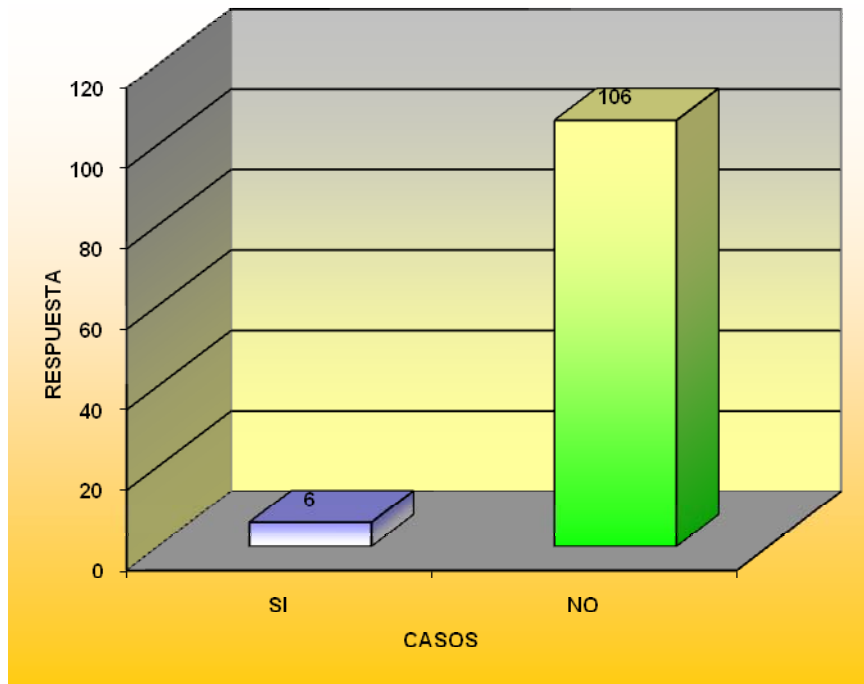
PREGUNTAS DE LA ENCUESTA REALIZADA A LAS MUJERES EMBARZADAS DEL ESTUDIO

1.- ¿Ha tenido usted un hijo afectado por alguna enfermedad de nacimiento?

TABLA N.5

RESPUESTA	#	%
SI	6	5,36
NO	106	94,64
TOTAL	112	100,00

GRÁFICO N.5



Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007
Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

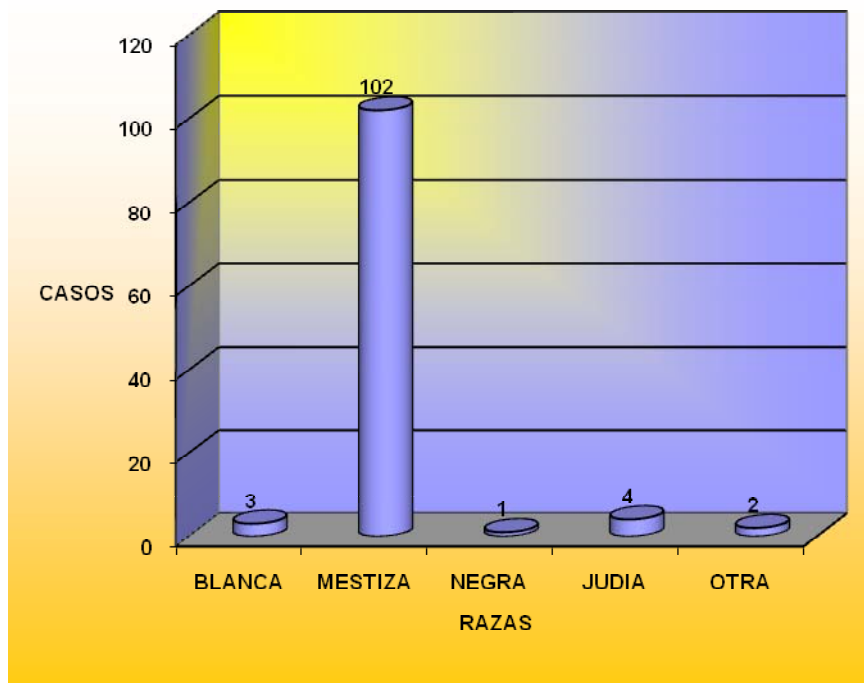
El 94% (106) de las mujeres estudiadas respondió que no, y un 6% (6) que si habían tenido un hijo con alguna malformación al nacer (criptorquidia 2, onfalocele 1, dedos supernumerario 1, hernias 2,)

2.- ¿Tiene usted origen del mediterráneo?

TABLA N.6

RAZA	#	%
BLANCA	3	2,7
MESTIZA	102	91,1
NEGRA	1	0,9
JUDIA	4	3,6
OTRA	2	1,8
TOTAL	112	100,0

GRÁFICO N.6



Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007
Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

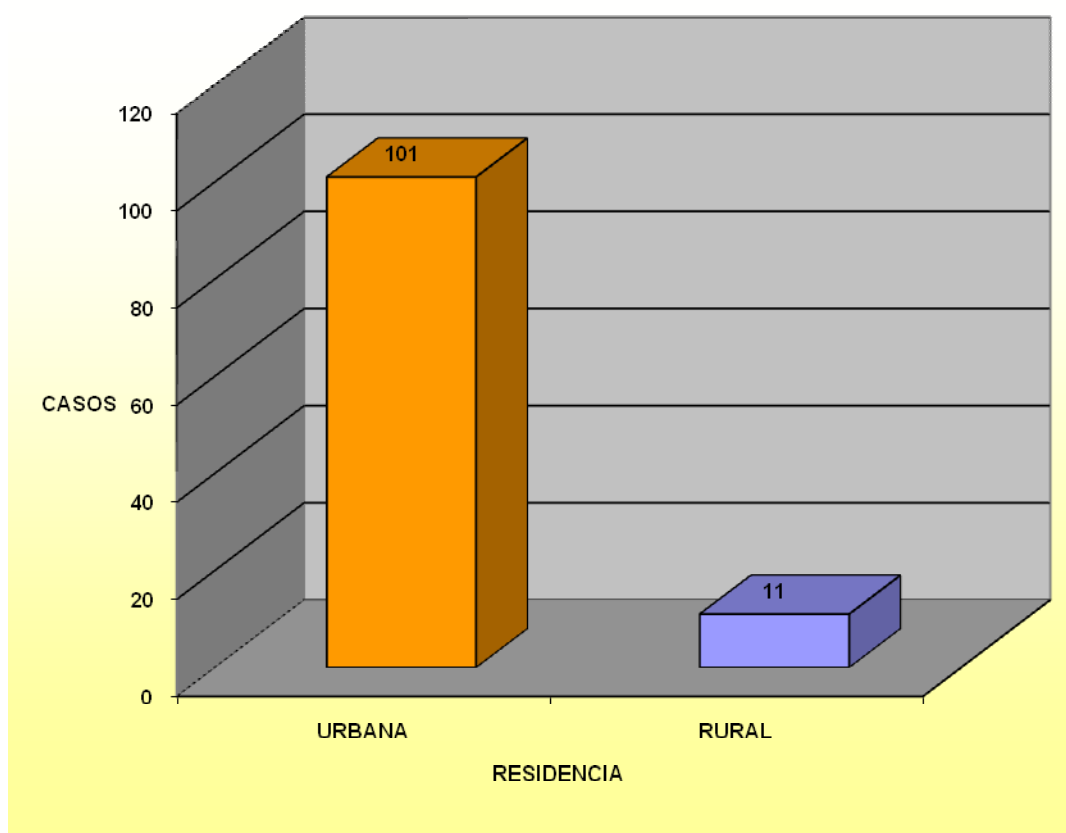
El 91,1% (102) se pudo apreciar y respondió que eran de raza mestiza, sólo 4 (3,6%) eran judías con una asociación de raza mediterránea y entre éstas sólo 1 presentó un embarazo con hijo con labio leporino.

3.- ¿Cuál es su residencia?

TABLA N.7

RESIDENCIA	#	%
URBANA	101	90,2
RURAL	11	9,8
TOTAL	112	100,0

GRÁFICO N.7



Fue

nte: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007
Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

El 90,2% (101) tiene residencia urbana y un 9,8% (11) Rural. Al parecer el área o residencia tiene poca relevancia dentro del estudio.

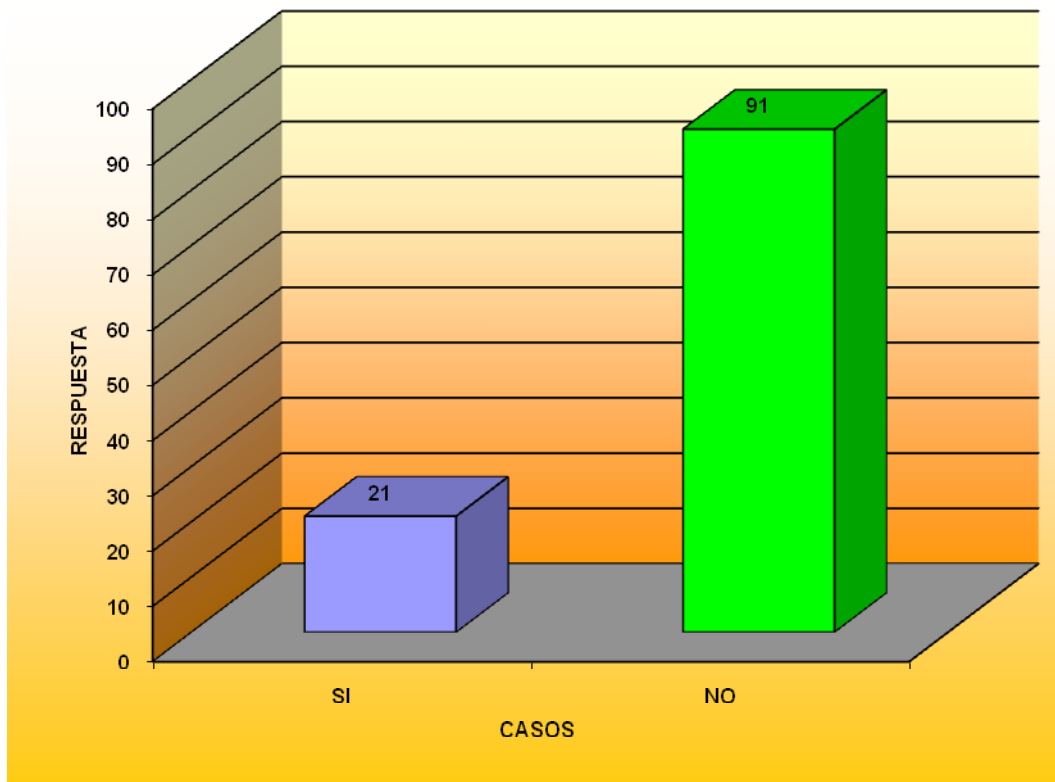
4.- ¿Su esposo es pariente suyo?

TABLA N.8

CONSANGUINEO	#	%
SI	21	18,75
NO	91	81,25
TOTAL	112	100

2 GRADO DE AFINIDAD

GRÁFICO N.8



Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

El 81,25% (91) NO tiene nexos o lazos de consanguinidad entre esposo y mujer del estudio que lleguen hasta 2 grado de afinidad, mientras que 21 (18,75%) mujeres tuvieron este nexo y dentro de estas solamente 1 tuvo problemas de labio leporino, al parecer tampoco esta variable de raza es significativa al momento de relacionarla con alguna anomalía fetal en este estudio en particular.

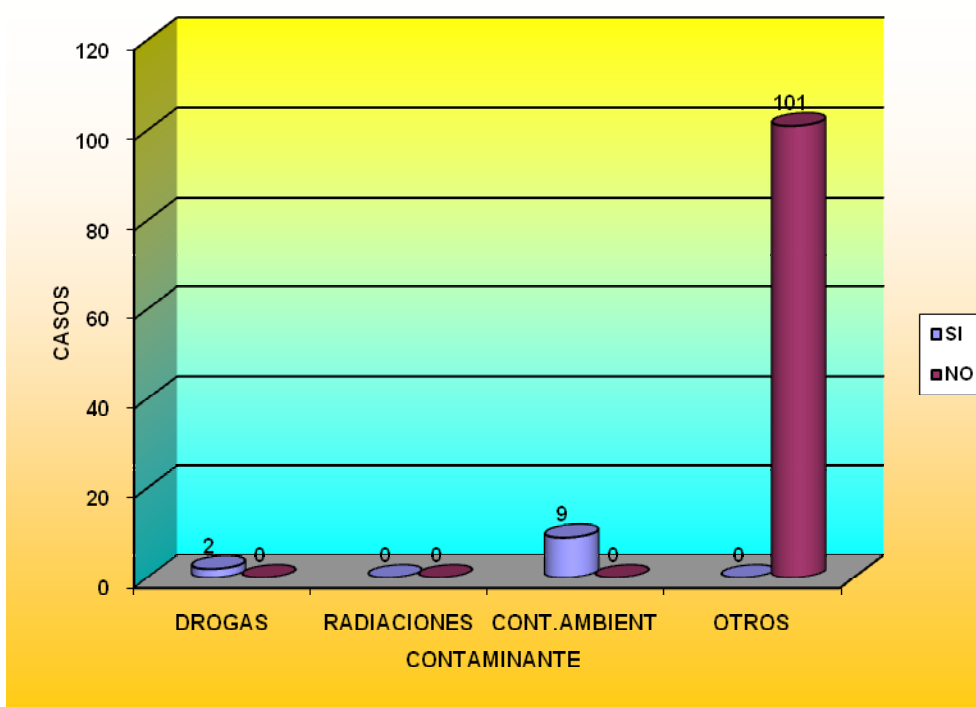
5.- ¿Ha estado expuesta o utilizado alguna droga, remedio o sustancia?

TABLA N.9

FACTOR	SI	NO	#	%
DROGAS	2	0	2	1,8
RADIACIONES	0	0	0	0,0
CONT.AMBIENT	9	0	9	8,0
OTROS	0	101	101	90,2
TOTAL	11	101	112	100,0

PINTURAS, DILUYENTES

GRÁFICO N.9



Fuente: Investigación de HCG, Alfafetoproteína y 17 beta estradiol 2007

Elaborado por: Katia Dávalos Villa, Matilde Véliz Napa, Laura Bravo Arteaga

ANÁLISIS

El 90,2% (101) NO tuvo una relación directa con alguna droga, medicamento o fármaco en particular; sin embargo es de notar que la gran mayoría presento exposición a los múltiples agentes ambientales ya conocidos hoy en día, como son: humo de vehículos, contaminantes químicos en el hogar, contaminantes alimenticios etc. Esto nos hace reflexionar sobre la posibilidad de que si existe algo hoy en día que sea relacionado con alteraciones fetales será el resultado de la suma de varios factores y no de uno en especial.

ANÁLISIS GENERAL DEL TRABAJO DE CAMPO

La edad más frecuente encontrada en las 112 embarazadas estudiadas fue entre 24 y 29 años (57,1%) del total.

El mayor porcentaje se observa en una etapa de gestación entre 10 – 15 semanas, del total de 112 embarazadas fueron 55 (49,1%) estudiadas

El rango máximo de los niveles de AFP, fue en el rango de 10 a 15 semanas, de las cuáles 30 tenían niveles altos de AFP con relación a su promedio 60 ng/ml.

El rango máximo de niveles de B-Estradiol, fue encontrado en 5 pacientes en el rango de 16 a 21 semanas tenían niveles altos de B-Estradiol con relación a su promedio 190 pg/ml.

El rango máximo también en promedios encontrado fue de HCG, en 31 pacientes en el rango de 16 a 21 semanas, cuyos niveles de HCG fueron altos con relación a su promedio 70.000 mIU/ml .

De los 112 casos estudiados el mayor número de signos y síntomas fue mareo y nauseas. E·s decir no existió un síntoma o signo predominante.

Niveles bajos de AFP se asociaron con patologías muy relevantes como: Mielomeningoplasia, Cardiopatía congénita, Atrofia cerebral, Labio leporino, Fisura de paladar hendido, Síndrome de Down, y encefalopatía grado II, correlacionalmente los niveles de 17 beta y HCG se mantuvieron muy cerca del promedio normal. Por tanto a la AFP se convierte en un marcador muy sensible para determinar patologías de desarrollo intrauterino en los neonatos, esto no significa que la B-Estradiol y HCG no sirvan, sino que correlacionalmente ayudan a identificar una patología con los niveles de AFP.

El 94% (106) de las mujeres estudiadas respondió que no, y un 6% (6) que si habían tenido un hijo con alguna malformación al nacer (criptorquidia 2, onfalocele 1, dedos supernumerario 1, hernias 2,)

El 91,1% (102) se pudo apreciar y respondió que eran de raza mestiza, sólo 4 (3,6%) eran judías con una asociación de raza mediterránea y entre éstas sólo 1 presentó un embarazo con hijo con labio leporino.

El 90,2% (101) tiene residencia urbana y un 9,8% (11) Rural. Al parecer el área o residencia tiene poca relevancia dentro del estudio.

El 81,25% (91) NO tiene nexos o lazos de cosanguinidad entre esposo y mujer del estudio que lleguen hasta 2 grado de afinidad.

El 90,2% (101) NO tuvo una relación directa con alguna droga, medicamento o fármaco en particular; sin embargo es de notar que la gran mayoría presento exposición a los múltiples agentes ambientales ya conocidos hoy en día, como son: humo de vehículos, contaminantes químicos en el hogar, contaminantes alimenticios etc.

Como último objetivo se tuvo el Documento informativo sobre los exámenes rutinarios que las madres deben realizarse durante el embarazo y proporcionárselas a las pacientes de consulta externa del Hospital durante el año 2006. (ver anexo)

Comprobación de hipótesis, variables y objetivos.

HIPÓTESIS PRINCIPAL

La determinación de Alfa fetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa mediante la técnica de Microelisa, será muy importante para la detección de malformación congénita en mujeres embarazadas durante los 2 primeros meses en los que la organogénesis esta en su mayor actividad.

COMPROBACIÓN

Se comprobó que la determinación de AFP y sus niveles bajos junto con la correlación de niveles cercanos al promedio entre la HCG y B-Estradiol, sirven para determinar malformaciones fetales.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

El aumento de los niveles por debajo de su valor normal de Alfa fetoproteínas, y niveles altos o normales de 17 Beta estradiol y Hormona Gonadotrofina coriónica Cuantitativa indican de manera segura y eficaz la detección de malformación congénita en mujeres embarazadas durante los 2 primeros meses de gestación.

COMPROBACIÓN

La hipótesis se comprueba mediante los resultados de niveles de AFP los que resultan ser bajos con relación al promedio y a la vez correlacionándolos con los niveles de B-Estradiol y HCG que demuestran ser altos o normales en la mayoría de las enfermedades encontradas.

COMPROBACIÓN DE OBJETIVOS

OBJETIVO N.1

Determinar el número de Embarazadas del estudio, clasificándolas por Edad gestacional y por edad biológica.

COMPROBACIÓN OBJETIVO N.1

En la tabla N.1 y 1.1. observamos el número de embarazadas y su clasificación por edad gestacional y biológica.

OBJETIVO N.2

Identificar el nivel de HCG, 17 Beta estradiol y AFP encontrados en las embarazadas, clasificándolos en normales y anormales.

COMPROBACIÓN OBJETIVO N.2

En las tablas N.2, 2,1 2,2 se encuentran los niveles de HCG, 17 Betaestradiol y AFP realizados en el grupo de mujeres embarazadas.

OBJETIVO N.3

Determinar los signos y síntomas asociados con malformaciones fetales encontradas en el grupo de estudio.

COMPROBACIÓN OBJETIVO N.3

En la tabla N.3 se aprecia los resultados de las principales patologías encontradas junto con sus malformaciones

OBJETIVO N.4

Comparar los niveles de HCG, 17 Beta estradiol y AFP encontrados y los signos y síntomas asociados con malformaciones fetales.

COMPROBACIÓN OBJETIVO N.4

La tabla N.4 realiza la comparación entre los niveles HCG, 17 betaestradiol y AFP.

RESUMEN EJECUTIVO CON IMPACTO SOCIAL

El desarrollo embrionario y fetal puede ser alterado por diversos factores externos como: radiaciones, calor, sustancias químicas, infecciones y enfermedades maternas. Estos agentes externos se llaman teratógenos (del griego teratos, 'monstruo', y genes, 'nacimiento'). Nuestro objetivo general fue Determinación de Alfafetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona Gonadodrofina coriónica Cuantitativa mediante la técnica de Microelisa, para la detección de malformación congénita en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital Rodríguez Zambrano, durante el período 2006, con énfasis de proporcionar una herramienta útil y práctica para la detección oportuna de malformaciones. Es un estudio de corte transversal o seccional, se caracterizan por describir de manera puntual y precisa las principales variables del estudio en un tiempo y espacio determinado dando énfasis a los datos encontrados tanto en el grupo nacidos vivos investigado, así como en otros grupos. La edad más frecuente encontrada en las 112 embarazadas estudiadas fue entre 24 y 29 años (57,1%) del total. El mayor porcentaje se observa en una etapa de gestación entre 10 – 15 semanas, del total de 112 embarazadas fueron 55 (49,1%) estudiadas. El rango máximo de los niveles de AFP, fue en el rango de 10 a 15 semanas, de las cuáles 30 tenían niveles altos de AFP con relación a su promedio 60 ng/ml. El rango máximo de niveles de B-Estradiol, fue encontrado en 5 pacientes en el rango de 16 a 21 semanas tenían niveles altos de B-Estradiol con relación a su promedio 190 pg/ml.

El rango máximo también en promedios encontrado fue de HCG, en 31 pacientes en el rango de 16 a 21 semanas, cuyos niveles de HCG fueron altos con relación a su promedio 70.000 mIU/ml . De los 112 casos estudiados el mayor número de signos y síntomas fue mareo y náuseas. Es decir no existió un síntoma o signo predominante. Niveles bajos de AFP se asociaron con patologías muy relevantes como:

Mielomeningoplasia, Cardiopatía congénita, Atrofia cerebral, Labio leporino, Fisura de paladar hendido, Síndrome de Down, y encefalopatía grado II, correlacionalmente los niveles de 17 beta y HCG se mantuvieron muy cerca del

promedio normal. Por tanto a la AFP se convierte en un marcador muy sensible para determinar patologías de desarrollo intrauterino en los neonatos, esto no significa que la B-Estradiol y HCG no sirvan, sino que correlacionalmente ayudan a identificar una patología con los niveles de AFP.

El 94% (106) de las mujeres estudiadas respondió que no, y un 6% (6) que si habían tenido un hijo con alguna malformación al nacer (criptorquidia 2, onfalocele 1, dedos supernumerario 1, hernias 2,). El 91,1% (102) se pudo apreciar y respondió que eran de raza mestiza, sólo 4 (3,6%) eran judías con una asociación de raza mediterránea y entre éstas sólo 1 presentó un embarazo con hijo con labio leporino. El 90,2% (101) tiene residencia urbana y un 9,8% (11) Rural. Al parecer el área o residencia tiene poca relevancia dentro del estudio. El 81,25% (91) NO tiene nexos o lazos de cosanguinidad entre esposo y mujer del estudio que lleguen hasta 2 grado de afinidad. El 90,2% (101) NO tuvo una relación directa con alguna droga, medicamento o fármaco en particular; sin embargo es de notar que la gran mayoría presento exposición a los múltiples agentes ambientales ya conocidos hoy en día, como son: humo de vehículos, contaminantes químicos en el hogar, contaminantes alimenticios etc.

PROPUESTA DE MEJORAMIENTO Y PREVENCIÓN DE SALUD A LA MUJERES EMBARZADAS QUE SE ATENDIERON EN EL HOSPITAL RODRÍGUEZ ZAMBRANO DE LA CIUDAD DE MANTA

INTRODUCCIÓN

La evolución de la ciencia ha permitido que aspectos casi 'intangibles' en el pasado, como el desarrollo intrauterino del bebé, sean hoy día susceptibles de análisis detallados que permiten develar secretos insospechados. La ecografía, una de las herramientas más valiosas, se convirtió en una ventana al útero materno a través de la cual se observa de cerca la formación de su huésped, mes por mes, para detectar así cualquier anomalía genética o morfológica semanas antes de su nacimiento. Hoy día es posible diagnosticar alteraciones cromosómicas, fisiológicas y anatómicas en el feto, no sólo con el apoyo ecográfico, sino por medio de asesorías médicas y exámenes especializados que le ofrecen a la gestante un diagnóstico acertado sobre el desarrollo de su embarazo.

Se habla entonces de una 'consejería genética prenatal', que suele iniciarse a partir de la décima semana de gestación. El primer paso es indagar tu historia clínica familiar y la de tu pareja, cuatro generaciones atrás, para buscar anomalías, enfermedades hereditarias o antecedentes de abortos que pudieran representar riesgos para el bebé en formación. Se estima que entre el 10 y 15% de las gestantes tienen probabilidad de que su bebé desarrolle defectos genéticos.

JUSTIFICACIÓN:

Dentro del diagnóstico prenatal existen dos tipos de pruebas que se pueden realizar en una mujer embarazada de pocas semanas para determinar si el feto posee algún defecto genético. En ambos procedimientos se extraen células del feto en desarrollo. Las células obtenidas tienen la misma composición genética que el feto, por lo que en ellas se pueden comprobar si existe alguna anomalía genética.

La biopsia coriónica consiste en extraer una pequeña muestra de tejido de las vellosidades coriónicas, prolongaciones vasculares del corion del embrión que entran en la formación de la placenta. Esta técnica generalmente se practica entre la semana 10 y 12 de embarazo. El médico realiza la inserción, con control ecográfico, de una aguja a través de la pared abdominal de la mujer o de un pequeño tubo (catéter) a través de la vagina hasta el cuello uterino, y extrae, utilizando una jeringuilla, una muestra de tejido para analizar. La amniocentesis se suele realizar entre la semana 15 y 17 de embarazo. El procedimiento consiste en introducir una aguja a través de la pared abdominal para extraer, con una jeringuilla, una muestra del líquido amniótico que rodea al feto en el interior del útero. Ambas técnicas presentan un pequeño riesgo para el feto en desarrollo y, por ello, los médicos recomiendan realizarlas sólo cuando existan antecedentes familiares de enfermedades hereditarias o un riesgo conocido a padecer alguna anomalía genética. © Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

Se han desarrollado diferentes pruebas diagnósticas para detectar los genes defectivos y las anomalías fetales. Para algunas enfermedades hereditarias como la enfermedad de Tay-Sachs y la anemia de células falciformes se dispone de pruebas para detectar los genes defectuosos en los padres sanos. Muchas enfermedades congénitas se pueden diagnosticar mediante amniocentesis. Se toma una muestra del líquido amniótico que rodea al feto para analizarlo y se cultivan las células fetales descamadas para estudiarlas. Otro método para obtener células fetales consiste en la realización de la biopsia de vellosidades coriónicas. En las células fetales cultivadas se puede

estudiar una función concreta o analizar su ADN para detectar una anomalía congénita. También se puede obtener una muestra de sangre fetal del cordón umbilical.

Existen algunas pruebas diagnósticas menos agresivas que las anteriores. La más utilizada es la ecografía (basada en los ultrasonidos), útil para diagnosticar malformaciones, la edad fetal, los embarazos múltiples y el sexo fetal.

Los niveles elevados de alfa-fetoproteína en sangre materna pueden indicar la presencia de una espina bífida; los niveles bajos pueden indicar síndrome de Down. En este caso también pueden aparecer niveles anormales en sangre materna de estriol no conjugado y de gonadotropina coriónica humana.

Muchas malformaciones congénitas estructurales pueden ser corregidas mediante cirugía. Entre ellas se incluyen el paladar hendido y el labio leporino, los defectos de desarrollo de partes del tubo digestivo, las malformaciones cardíacas, el pie zambo y la escoliosis congénita. El tratamiento de algunas enfermedades hereditarias utilizando la ingeniería genética es un avance reciente que se encuentra en fase de ensayo clínico.

OBJETIVO GENERAL

Determinar mediante un "diagnóstico prenatal" todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir durante el embarazo un defecto congénito, entendiendo por tal toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple

ACTIVIDADES A EMPRENDER Y CUMPLIRSE

Dado el coste económico de las técnicas de diagnóstico prenatal y el hecho de que algunas llevan implícito un cierto peligro (técnicas invasivas), no es posible aún universalizar su uso en todas las gestaciones.

De ahí la necesidad de establecer criterios para efectuar una selección de la "población de riesgo".

Lamentablemente, si bien es fácil establecer un grupo de riesgo en las **enfermedades hereditarias** (todas aquellas gestantes cuyos antecedentes familiares hacen pensar en una herencia autosómica o ligada al sexo), es muy difícil hacerlo para el diagnóstico de las malformaciones congénitas, ya que, dado su carácter primordialmente esporádico, el grupo de riesgo lo constituyen el 100% de las mujeres embarazadas.

En situación intermedia se hallan las **cromosomopatías**. En este caso, los criterios más admitidos para efectuar una determinación del cariotipo fetal son los siguientes (Tabla A):

Edad materna avanzada (≥ 35 -38 años).

Hijo previo con cromosomopatía documentada.

Progenitor portador de una anomalía cromosómica (translocaciones equilibradas, translocaciones pericéntricas, fragilidad cromosómica, inversiones, etc).

Infertilidad previa (historia de abortos o pérdidas fetales habituales).

Sospecha o evidencia ecográfica de una malformación fetal y/o signos ecográficos sugerentes de un síndrome cromosómico.

Marcadores bioquímicos de anomalía cromosómica obtenidos mediante el cálculo integrado de riesgo en el segundo trimestre (AFP y β -hCG) o en el primer trimestre (PAPP-A y fracción libre de β -hCG).

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

El estado actual de nuestros recursos diagnósticos no ofrece unas posibilidades uniformes para todos los defectos congénitos. Mientras en algunos campos la capacidad diagnóstica es teóricamente del 100%, en otras es más limitada. Desde el punto de vista obstétrico, las técnicas a utilizar dependen básicamente del defecto congénito que se pretende descubrir:

El diagnóstico de las **anomalías cromosómicas** debe hacerse a partir del estudio citogenético en células fetales obtenidas del líquido amniótico (amniocentesis), vellosidades coriales (biopsia corial) o sangre fetal (cordocentesis).

El diagnóstico de las **enfermedades hereditarias mendelianas** puede realizarse básicamente por estudio bioquímico (en vellosidades coriales o en líquido amniótico) a través de los productos de síntesis o de degradación de moléculas o mediante estudios de ADN. En este caso el análisis puede ser directo (cuando el gen ha sido clonado) o indirecto (no precisa la identificación o caracterización del gen). La biopsia de vellosidades coriales suele ser la técnica obstétrica más apropiada.

Finalmente la identificación prenatal de las **malformaciones**, es decir anomalías con expresión morfológica, es tributaria de la ecografía.

Tabla A. Pruebas diagnósticas para el screening		
CROMOSOMOPATÍAS	OBSTÉTRICAS	LABORATORIO
• Edad materna $\geq 35-38$ años	Biopsia corial o Amniocentesis	Cariotipo
• Hijo anterior afecto		
• Anomalía cromosómica en progenitor		
• RCIU tipo I	Amniocentesis	Cariotipo
• Screening bioquímico riesgo $> 1/250-270$:		
• 1er trimestre: PAPP-A + β hCG libre + translucencia nucal	Biopsia corial	Cariotipo
• 2º Trimestre: AFP + β hCG	Amniocentesis	Cariotipo
• Sospecha de marcador ecográfico	Ecografía diag. prenatal Biopsia corial Sangre fetal	Cariotipo
MALFORMACIONES	OBSTÉTRICAS	LABORATORIO
• Serologías TORCH	Biopsia corial Amniocentesis Sangre fetal	PCR ADN
• AFP suero materno > 2.5 MoM	Amniocentesis (alfafetoproteína - acetilcolinesterasa en líquido amniótico)	
• Ecografía sospechosa	Ecografía diag. prenatal	Cariotipo

DIAGNÓSTICO PRENATAL ECOGRÁFICO

En la actualidad la ecografía, además de constituir una técnica imprescindible de soporte para la realización de cualquier procedimiento invasivo, permite el diagnóstico directo de la mayor parte de las malformaciones que tengan una expresividad morfológica o estructural. El porcentaje de diagnósticos variará, sin embargo, en función del tipo de anomalía, de la semana de gestación, de la idoneidad del equipo utilizado y de la experiencia del que realiza la exploración.

Niveles

El Grupo Europeo de Estudio de la Asociación Europea de Medicina Perinatal distingue 3 niveles de experiencia:

a) **Nivel I.** Obstetras con experiencia limitada pero familiarizados con los aspectos ecográficos normales del embrión o del feto, así como de sus biometrías y capaces de definir las desviaciones más importantes de la normalidad. Ello correspondería al nivel básico de examen en el que debe establecerse la semana de gestación, número de fetos, actividad cardíaca, localización placentaria, cantidad de líquido amniótico o presencia de malformaciones mayores evidentes o de masas pélvicas.

b) **Nivel II.** Requiere varios años de experiencia en diagnóstico ecográfico, familiarizados con la morfología fetal normal y anormal y con conocimientos de fisiopatología materno-fetal que les permite identificar la patología más común (anatómica y funcional) en defectos congénitos. Exige el estudio detallado de la anatomía fetal para el diagnóstico de malformaciones, especialmente en las semanas 18-22 de gestación. Capacitación para técnicas invasivas básicas de diagnóstico prenatal.

c) **Nivel III.** Requiere formación consolidada en técnicas ecográficas, incluyendo el conocimiento especializado en diagnóstico prenatal y

hemodinamia fetal (fluxometría doppler) utilizando tecnología de alta resolución y apoyo de especialidades multidisciplinarias relacionadas (genética, bioquímica, hematología, bacteriología) generalmente en el contexto de Unidades de Diagnóstico Prenatal de un Hospital de nivel III como centro de referencia. Exige la capacidad de estudio detallado y completo de anatomía, biometría y aspectos funcionales del feto utilizando tecnologías doppler. Estos niveles de actuación corresponderían a los niveles básico, limitado y avanzado establecidos por las Sociedades Americanas de Radiología (ACR), de Ecografía en Medicina (AIUM) y de Obstetricia y Ginecología (ACOG). En España, los niveles de capacitación ecográfica que expide la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SESEGO) son:

- **Nivel I.** Se considera tan sólo un preámbulo teórico que no acredita para la práctica clínica de forma autónoma.
- **Nivel II.** Acredita para realizar exploraciones ecográficas obstétricas de rutina del primer y tercer trimestre, destinadas a comprobar estática fetal, biometría, localización placentaria, cantidad de líquido amniótico, y vitalidad fetal. No se considera que los poseedores de este nivel, deban afrontar la ecografía del segundo trimestre, destinada al despistaje de malformaciones fetales.
- **Nivel III.** Acredita para realizar exploraciones ecográficas obstétricas de rutina del primer y tercer trimestre, destinadas a comprobar estática fetal, biometría, localización placentaria, cantidad de líquido amniótico, vitalidad fetal y perfil biofísico. La SESEGO no considera que los poseedores de este nivel, deban afrontar la ecografía del segundo trimestre destinada al despistaje de malformaciones fetales, ni la realización de técnicas invasivas guiadas por ultrasonografía.
- **Nivel IV.** Requiere dedicación específica a la ecografía. El poseedor de este nivel tiene capacidad para diagnosticar toda la patología obstétrica y

ginecológica, para el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales, para la realización de estudios con velocimetría doppler tanto en gestaciones normales como patológicas, reproducción y ginecología y además está cualificado para la realización de procedimientos invasivos.

COMO EVALUAR LA PROPUESTA

Estrategia diagnóstica

Son posibles tres situaciones diferentes:

- Detección en una población de bajo riesgo.
- Control ecográfico de gestantes de alto riesgo malformativo.
- Control de la gestación con signos indirectos de malformaciones en la ecografía.

Detección en una población de bajo riesgo.

Es conveniente realizar un mínimo de tres ecografías: a las 10-14, 18-22 y 34-36 semanas de embarazo. De todas las ecografías la más importante para la detección de malformaciones es la realizada alrededor de las 20 semanas.

Control de las gestantes de alto riesgo malformativo.

Aun cuando dado el carácter esporádico de las malformaciones, el grupo de riesgo está constituido por la totalidad de las embarazadas, existe un colectivo de pacientes que, dado su alto riesgo malformativo, es tributario de un control más estricto.

Deberían ser controladas sistemáticamente en un centro con nivel capacitado para el diagnóstico prenatal y el número de ecografías debería incrementarse (además de las tres normalizadas, es aconsejable pautar otra alrededor de las 28-30 semanas).

Este grupo especial de riesgo está formado por aquellas gestantes con:

- Hijos anteriores portadores de malformaciones.
- Patología materna (diabetes, etc).
- Hijos de padres con enfermedades autosómicas dominantes que cursan con anomalías morfológicas.
- Exposición materna a teratógenos.
- Infecciones maternas potencialmente teratógenas (rubéola, toxoplasma, citomegalovirus, varicela-herpes virus, parvovirus B19). Las limitaciones de la ecografía vienen determinadas porque la normalidad ecográfica no descarta la afectación fetal y porque las anomalías pueden manifestarse más tardíamente.

Control de la gestación con signos indirectos de malformaciones.

La observación en un nivel básico de signos de sospecha (alteraciones en la cantidad del líquido amniótico, hipomotilidad fetal, desproporción cabezatronco, RCIU, arteria umbilical única, hidrops etc.) hace aconsejable el control del caso en un nivel capacitado para el diagnóstico prenatal.

Técnica y posibilidades del examen ecográfico

El estudio ecográfico prenatal requiere una visión completa del feto (secciones longitudinales, transversales y oblicuas), además del estudio de los movimientos fetales, posición de los miembros, cuantificación del líquido amniótico, dotación vascular del cordón, etc). El examen debe realizarse con orden y meticulosidad.

En el examen ecográfico de las 10-14 semanas ya es posible diagnosticar ciertas malformaciones, especialmente las que se refieren a la extremidad cefálica.

Los defectos del tubo neural y ausencia de extremidades pueden sospecharse, pero su confirmación será posterior a la semana 15. La utilización de sondas vaginales permite mejorar notablemente la calidad del diagnóstico.

Las semanas 11-12 son las más idóneas para la medición de la translucencia nucal. La inspección ecográfica de las 18-22 semanas es fundamental para el diagnóstico de defectos malformativos. Por esta razón debería practicarse en un nivel cualificado para el diagnóstico prenatal.

En la Tabla B se indica la sistemática topográfica y biométrica a seguir.

El examen ecográfico de las 28-30 semanas puede reservarse para las gestantes de alto riesgo, pero el de las 34-36 semanas debe efectuarse en todas ellas. Las regiones a analizar, biometría de los órganos y tipificación de las posibles malformaciones se resumen en la Tabla C.

Tabla B. Diagnóstico por examen ecográfico a las 18-22 semanas

Región examinada	Estructura visible	Biometría	Defecto congénito más frecuente
CABEZA	Cráneo	DPB, DFO, Area cefálica Forma limón	Crecimiento retardado Defecto tubo neural
	Ventrículo y hemisferio (Cuernos anterior, posterior y temporales) Septum pelucido Cuerpo caloso Cerebelo	V/H	Hidrocefalia Acrania Ausencia Ausencia Anomalía o ausencia
	(verniz, lob. ante. y post.) Macizo facial	Forma banana	Defecto tubo neural Anencefalia
	Fosas orbitarias	DII y DIE	Holo-prosencefalia S. Down
COLUMNA	Forma		
	Integridad		Espina bífida
EXTREMIDADES	Huesos largos	Longitud fémur	Ausencia total o parcial
TÓRAX	Configuración Corazón	4 cámaras	Hernia diafragmática
	Aorta		Ausencia
ABDOMEN	Contorno Estómago Hígado Riñones Vejiga	Area abdominal	Falta de integridad Ausencia, dilatación Anomalía Ausencia, anomalía Ausencia, dilatación

DBP = Diámetro Biparietal DII = D. Interorbitario Interno DFO = D. Fronto Occipital DIE = D. Interorbitario Externo

Tabla C. Diagnóstico por examen ecográfico a las 28-30 semanas de edad fetal

Región a examinar	Estructura visible	Biometría	Defecto congénito más frecuente
CRÁNEO	Cráneo	DBP, DFO, AC	Retardo crecimiento S. Limón
			Hidrocefalia externa
		DFO	Microcefalia
		Pliegue nuchal	Trisomías
ENCÉFALO	Componentes línea media Ventrículos Hemisferios	V/H	Anomalías Hidrocefalia
	Cerebelo Cisterna Magna Cavum, Septum Pellucido	DCT, DCA, Banana CM	Anomalías y DTN Anomalías Anomalías
CARA	Fosa posterior Orbitas Labios y boca	CSP DII, DIE	Holoprosencefalia Labio leporino Fisura palatina
CUELLO	Configuración Vasos		Tumores
	Vías aéreas		
TÓRAX	Integridad Contorno Pulmones Mediastino	AT, DT, DAP	Hernia diafragmática Integridad Existencia, colapso Hidrotórax
CORAZÓN	Tamaño		Anomalías
	Topografía Cámaras	Diámetros	
		ventriculares	
ABDOMEN	Contorno		Retardo crecimiento
	Abdomen Intestino	Area abdominal	Defecto pared Atresia
	Hígado Riñones	Tamaño, vasos Diámetros renales	Hidronefrosis Poliquistosis Cromosomopatias Retardo crecimiento
	Vejiga Genitales		Válvula uretral Anomalías
	Ascitis		Hidrops

COLUMNA	Vértebras		
MIEMBROS	Todos los huesos de		Espina Bífida
	las 4 extremidades	Biometría	Ausencia
			Condrodisplasias Disostosis
			Retardo crecimiento
			Deformaciones

AT = Área torácica; DT = Diámetro torácico transverso; DAP = Diámetro torácico anteroposterior

Ecocardiografía fetal

Debe ser efectuada en un centro cualificado y realizada por un personal especialmente entrenado, que cuente con el instrumental adecuado (doppler color, ecocardiografía sectorial, etc). Por este motivo tiene indicaciones muy precisas que se indican en la Tabla D.

Tabla D. Población de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular fetal

1. PORPARTE DEL FETO:

Ecografía cardíaca convencional sospechosa

Arritmia

Anomalía cromosómica (diagnóstico prenatal)

Otras malformaciones fetales

Hidrops no inmune

Oligo y polihidramnios

2. PORPARTE MATERNA:

Historia de cardiopatía

Ingestión de fármacos inductores de cardiopatía fetal: antiepilépticos, corticoides, anfetaminas, talidomida etc...

Enfermedades: diabetes, gestosis graves, colagenosis, fenilcetonuria etc

Viriasis: rubéola, varicela, coxackie

Radiaciones Drogadicción

CONCLUSIONES GENERALES

Hay que considerar en las enfermedades fetales los siguientes parámetros:

1. **Historia familiar de una enfermedad genética:** por Ej: en el caso de un hijo previo afectado el riesgo de recurrencia dependerá del diagnóstico y la forma de transmisión de la enfermedad en estudio.
2. **Edad materna avanzada:** se toma a partir de los 35 años y representa un factor de riesgo para anomalías cromosómicas (Ej. : Síndrome de Down, Síndrome de Patau)
3. **Origen étnico:** Algunas mutaciones son más frecuentes en ciertos grupos humanos: Ej. Talasemia en población del mediterráneo, Enfermedad de Tay Sachs en judías, etc.
4. **Consanguinidad:** el parentesco entre los integrantes de una pareja aumenta la probabilidad de que compartan un gen deletéreo y el riesgo de un hijo con una afección recesiva.
5. **Exposición a teratogenos:** drogas, radiaciones, contaminantes ambientales.

En el embarazo se puede detectar riesgo aumentado para anomalías cromosómicas, además de la edad materna avanzada, utilizando screening o tamizaje a través de marcadores ecográficos, bioquímicos (en sangre materna), realizados tanto en el primer como segundo trimestre del embarazo.

RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

El screening del primer trimestre para aneuploidías fetales utilizando técnicas combinadas comienza con una ecografía con un ecógrafo de alta resolución entre las 10 semanas, 4 días y las 13 semanas, 5 días de gestación.⁵ Primero, se mide la longitud cefalo caudal (LCC) para precisar la edad gestacional.

Luego, se mide la translucencia nucal como marcador específico para anomalías cromosómicas. Para poder desarrollar esta técnica adecuadamente es preciso contar con un ecógrafo de alta resolución, un ecografista con experiencia y tener un standard estricto para aplicar un buen control de calidad. A pesar de que la técnica para medir la translucencia nucal es relativamente fácil, los programas de screening dependen de la distribución de la población entre aquello que es normal y aquello que no lo es.

La translucencia nucal puede medirse por vía transabdominal en cerca del 95% de los casos; en el resto, puede ser necesario realizar una ecografía transvaginal.

El screening continúa obteniendo sangre a través de un pinchazo en el dedo. Esta es analizada para HCG libre y AFP.

Las pacientes con un alto riesgo de tener un hijo con síndrome de Down pueden realizarse una biopsia de vellosidades coriales o una amniocentesis. El screening en el primer trimestre para síndrome de Down combinando los marcadores bioquímicos HCG y AFP y los parámetros biofísicos (translucencia nucal) pueden llegar a una detección del 90%, con una tasa de falsos positivos del 5%. Esto excede la tasa de detección de los protocolos del segundo trimestre y ofrece la ventaja de un diagnóstico más precoz.

BIBLIOGRAFÍA

Brock DJH, Sutcliffe RG Diagnóstico de anencefalia mediante la Alfafetoproteína. *Lancet* 1972; 197.

Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J Prenatal Diagnóstico de Espina Bífida y anencefalia mediante los niveles de Alfafetoproteína. *Lancet* 1974; 765.

Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE Asociación entre anomalías fetales y niveles de alfafetoproteína. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-894.

Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH Síndrome de Down y niveles de AFP, 17 betaestradiol y HGC. *Lancet* 1984; 1: 926-929.

Brambati B, Simoni G, Bonacchi I, Picens L Estudios de aneuploidas en el primer trimestre del embarazo. *Lancet* 1986; 2: 165-166.

Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG Estimación de malformaciones fetales en mujeres embarazadas mediante HCG, AFP. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 387-402.

Sabrià Rius J Screening bioquímico del segundo trimestre. Nuestra experiencia. *Prog Diagn Pren* 1998; 4: 147-154.

Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Arends J, Svenstrup B, Tabor A Maternal serum markers in screening for Down syndrome. *Clin Genet* 1990; 37: 35-43.

Spencer K, Mallard AS, Coombes EJ, Macri JN HCG y marcadores de trisomía 18 en mujeres embarazadas. *BR Med J* 1993; 307: 1.455-1.458.

Vicedo EM, Bach C, Inglada J, Cuartiella A, Ramírez M, Cabrero D et al Screening bioquímico de la Trisomía 18. *Prog Diagn Pren* 1999; (en prensa).

Sabriá J, Cabrero D, Aleixandre RN, Vila I, Bach C Cribados bioquímico y bioquímico-ecográfico de las cromosopatías en el primer trimestre. Falsos positivos. *Progr Diagn Pren* 1999; 1: 20-26.

Ruoslahti E, Engvall E, Kessler MJ. Propiedades químicas de la alfafetoproteína. In: Herberman RB, McIntire KR, editors. *Immunodiagnosis of cancer*. NY: Marcel Dekker, 1979. p.101-17.

Morinaga T, Sakai M, Wegmann T, Tamaoki T. Estructura primaria de la AFP. *Proc Nat'l Acad Sci* 1983; 80:4604-8.

Gitlin D, Perricelli A, Gitlin G. Síntesis de AFP, HCG y 17 Betaestradiol *Cancer Res* 1972; 32:979-82.

Harris R, Jennison RF, Barson AJ, Laurence KM, Ruoslahti E, Seppala M. Pruebas comparativas en líquidos fetales para la detección de malformaciones. Lancet 1974;i (855):428.

Manual de Ensayo de ADVIA Centaur AFP 17 / 18 111782 Rev. D, 5/2000 **AFP**
Second report of the UK collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. Lancet 1979;ii:652–62.

Fourth report of the UK collaborative defectos del tubo neural y AFP, HCG y betaestradiol. J Epidemiol Community Health 1982;36:87–95.

Johnson AM, Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies among black and white women with fetal open spina bifida; a US collaborative study. J Obstet Gynecol 1990;162:328–31.

ANEXOS CONCEPTUAL

ECOGRAFIA:

Es el método más usado y permite detectar el número de fetos, el crecimiento, desarrollo, la vitalidad, la cantidad de líquido amniótico, las condiciones de la placenta, las alteraciones del corazón, estómago y riñones, estructura fetal, etc. En este mismo examen a través de la medición del pliegue retronucal aumentado que se realiza entre la 10 y la 12 semana se pesquisan signos que sugiera alteraciones cromosómicas, y si se practica alrededor de los 4 o 5 meses puede detectar anencefalia (ausencia de cerebro) y Espina Bífida.

CORDOCENTESIS

Consiste en una punción que se hace del cordón umbilical, bajo ecografía, para extraer sangre fetal. Este método representa una importante herramienta terapéutica, por ejemplo para hacer transfusiones al feto en caso de anemia, falta de plaqueta, problemas que podrían provocar derrame cerebral y producir, por ejemplo, parálisis cerebral u otras situaciones asociadas.

VELOCIMETRIA DOPPLER:

A través de este se monitorea al feto en el vientre materno analizando el cordón umbilical y así se detecta en forma temprana el caso de madres cuyas placentas no se desarrollan bien y pueden provocar un déficit de oxigenación

ALFETOPROTEINA (AFP)

La alfetoproteína (AFP), es una molécula incluida en el grupo de los antígenos oncofetales, que son sustancias sintetizadas por diferentes células en los periodos embrionarios o fetales, y que en el adulto aparecen en pequeñas cantidades, y pueden elevarse en los casos de aparición de procesos malignos.

GASTROSQUISIS:

Es una de las anomalías más raras del desarrollo de la pared abdominal, que se caracteriza por un defecto de la pared abdominal situado como norma a la derecha del ombligo.

AMNIOCENTESIS:

Se hace una punción de la cavidad uterina a través de la pared abdominal en la semana 16 de gestación, pudiéndose obtener líquido amniótico. Tiene un riesgo de aborto inferior al 0.5%, pero tiene el inconveniente que se puede informar recién a las tres o cuatro semanas de haber hecho la punción.

DEFECTOS CONGENITOS:

Aproximadamente, cerca de un 3% de todos los nacimientos tienen unos defectos congénitos mayor. Estos defectos pudieran afectar la apariencia externa del bebe, el crecimiento del cuerpo y el funcionamiento de sus órganos (incluyendo el cerebro). Un bebe pudiera nacer con mas de un defecto congénito relacionándose muchas veces con una sola causa.

PROBLEMAS GENETICOS:

Los genes pasan de padres a hijos a través de unas estructuras muy pequeñas llamadas cromosomas, las cuales están presentes en todas las células del organismo humano.

BIOPSIA DE VELLOSIDADES CORIALES:

La biopsia de vellosidades coriales debe ser realizadas en etapas mas tempranas del embarazo que la amniocentesis, usualmente entre la semanas 10-12 de gestación (calculada desde la fecha de la ultima regla)

TRISOMIA:

Anomalía genética que consiste en la presencia de un cromosoma adicional en uno de los pares normales. El síndrome de Down es una trisomía del par 21

SINDROME DE DOWN O TRISOMIA 21:

Normalmente, el óvulo fecundado tiene sólo dos copias de cada cromosoma. El síndrome de Down es una anomalía caracterizada por la triplicación del cromosoma 21. Es causa de trastornos en el aprendizaje y presenta algunos rasgos físicos característicos

ANEUPLOIDIAS:

Condición en que las células no son euploides

ENFERMEDAD CROMOSOMICA:

Se produce por un exceso o déficit de material cromosómico

ENFERMEDAD GENICAS:

Se producen por las alteraciones en un gen principal

ESTRADIOL:

Esteroides estrogénico, dihidroxiesestratrieno, aislado del líquido de los folículos de ovarios de cerda y orina de embarazadas y preparado semisintéticamente por hidrogenación de la estrona.

ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES:

Se deben a la interacción entre factores medioambientales y predisposición genética ej. Labio leporino, cardiopatía congénita.

RECURSOS FINANCIEROS

RUBROS	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL DÓLARES
Muebles y Equipos			
Reactivos de Alfa feto proteína	43	1	43
Reactivos de Gonadotrofina coriónica	43	1	43
Reactivos de Ratest	43	3	129
Insumos			
Algodón	10	0,15	15
Jeringuillas	100	0,2	20
Alcohol	7 litros	1,00	7
Esparadrapo antialérgico	1	5	5
Materiales y suministros			
Papel bond	1000	0,045	4,5
Plumas	20	0,60	12
Internet	40	1	40
Gastos varios			
Movilización	25	5	125
Refrigerios	20	5	100
Imprevistos	100	6	600
TOTAL			\$ 1.143,5

El recurso económico de la tesis es 100% subsidiado por sus autoras, el costo total será de \$ 1.143,50,

**UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABI
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA
ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA**

**Determinación de Alfa fetoproteínas, 17 Beta estradiol y Hormona
Gonadotrofina coriónica Cuantitativa mediante la técnica de Microelisa, para
la detección de malformación congénita en mujeres embarazadas atendidas en
el Hospital Rodríguez Zambrano, durante el período 2006**

Nombre: _____

Edad: _____ años

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO:

SEMANA DE EMBARAZO:

1-2

3-4

5-6

7-8

9-10

NIVELES DE:

ALFA FETO PROTEÍNA

NIVEL:

17-B-ESTRADIOL

NIVEL:

GONADODOTROPINA CORIÓNICA

NIVEL:

TAMAÑO MUESTRAL

Para calcular el tamaño muestral utilizamos lo siguiente:

n= tamaño de la muestra

K= nivel de confianza 95% que es igual a 1,96 desvíos standard (igual a 2)

E = precisión 0,5% expresado en proporción 0,005

N = Población de pacientes que acude a consulta externa son 3.000 mujeres y llegan a término 1500 embarazadas, y con 20 enfermedades asociadas a malformaciones genéticas (ver tabla anexo) con una prevalencia de 1,3%, es decir que de cada 100 mujeres hay una malformación

p = proporción estimada que posee la variable 1,3%(0,01)

q = proporción estimada sin la variable sería del 98,7%(0,9).

Esto es: (10)

De lo cual aplicamos la siguiente formula.

$$n = \frac{PQ \times N}{(N-1) \frac{E^2}{K^2} + PQ}$$

$$n = \frac{(0,01)(0,9) \times 20}{(20 - 1) \frac{(0,05)^2}{2^2} + (0,01)(0,9)}$$

$$n = \frac{0,18}{0,012 + 0,009} = 9 \text{ individuos}$$

Se necesitará un tamaño muestral de 9 personas o individuos para que el estudio tenga una significación estadística de 95% de confiabilidad.

**UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABI
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA
ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA**

CUESTIONARIO PARA LAS EMBARAZADAS

Historia familiar de una enfermedad genética

PREGUNTA N.1

Ha tenido usted un hijo afectado por alguna enfermedad de nacimiento.

PREGUNTA N.2

Origen étnico:

Tiene usted origen del mediterráneo

Judías

Blanca

Mestiza

Negra

PREGUNTA N.3

Residencia

Rural

Urbano

PREGUNTA N.4

Consanguinidad

Su esposo es pariente suyo

SI

NO

PREGUNTA N.5

Exposición a teratógenos:

Drogas _____

Radiaciones

Contaminantes

ambientales _____

SI

NO

PREGUNTAS:

- ¿Qué es el asesoramiento genético?**
- ¿Cuáles son las causas de los defectos congénitos?**
- ¿Cómo actuar ante la duda?**
- ¿En que situaciones se justifica el diagnóstico prenatal?**
- ¿En que consisten los estudios prenatales?**
- ¿Qué es la translucencia nucal?**
- ¿Qué son papp-a y la HCG libre?**
- ¿Para que sirve el análisis?**
- ¿Qué defectos congénitos se pueden detectar con este análisis?**
- ¿Qué significa un resultado negativo?**
- ¿Un resultado positivo o anormal indica que el bebé está afectado?**
- ¿Qué resultados se obtienen de dicho estudio?**
- ¿Cuanto demoran estos resultados?**
- ¿Qué grado de certeza tiene el estudio?**
- ¿El procedimiento presenta inconvenientes vivos en el feto?**
- ¿Cuánto demoran sus resultados?**
- ¿Qué inconvenientes se pueden presentar?**
- ¿Cuáles defectos de nacimiento son investigados por la AFP TETRA?**
- ¿Qué significa si mi análisis de la AFP TETRA resulta negativo?**

ANENOS

















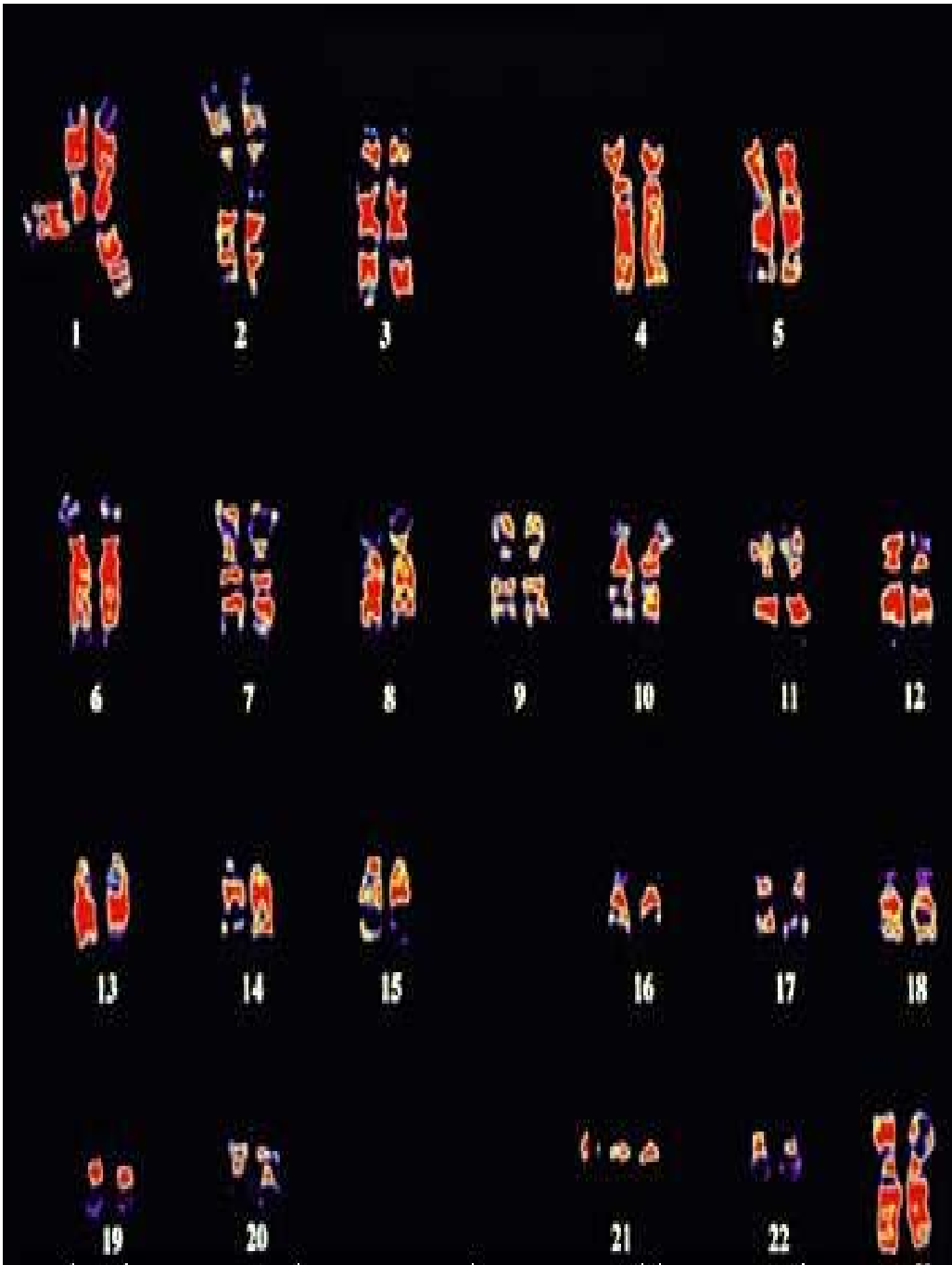








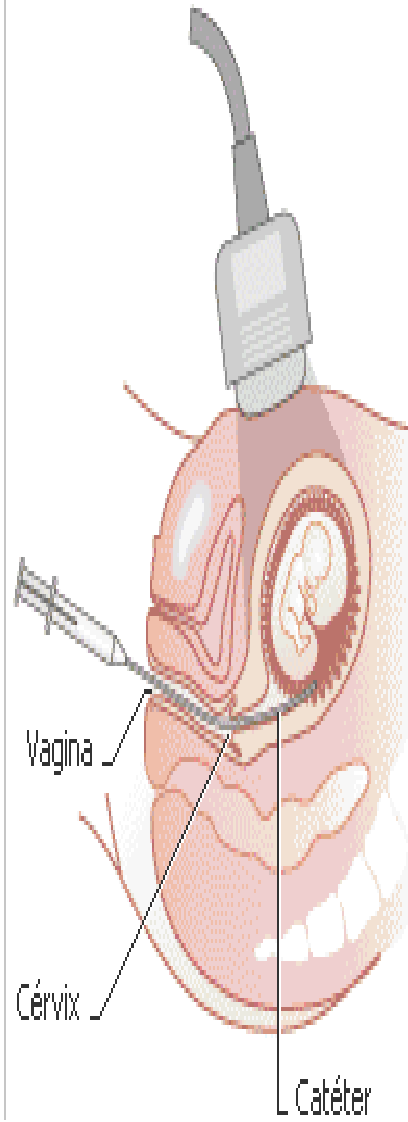
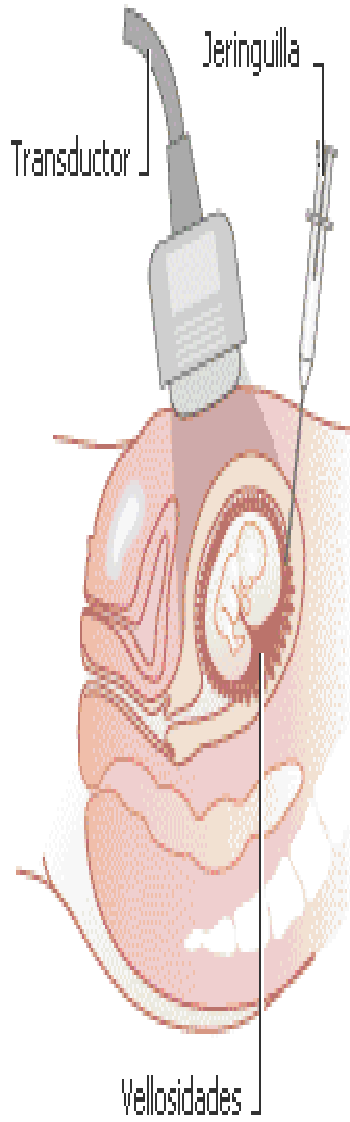




Biopsia coriónica

Método transabdominal

Método transcervical



Amniocentesis

