
2 M.J. Moína^a
M. Cándenas^a
G. Agramunt^a
R. Venta^{a,b}
F.V. Álvarez^{a,b}

^aServicio de Análisis Clínicos. Laboratorio de Bioquímica. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias.
^bDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Oviedo. Asturias.

Correspondencia:

Dr. F.V. Álvarez Menéndez.
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín.
Camino de Heros, 4.
33400 Avilés. Asturias.
Correo electrónico: alvarez@arrakis.es

Fecha de recepción: 17/1/01
Aceptado para su publicación: 24/5/01

Utilidad de la alfafetoproteína sérica materna como parámetro de riesgo del embarazo

Utility of maternal serum alpha-fetoprotein as a risk marker of the pregnancy

M.J. Moína, M. Cándenas, G. Agramunt, R. Venta, F.V. Álvarez. *Utilidad de la alfafetoproteína sérica materna como parámetro de riesgo del embarazo. Prog Obstet Ginecol 2001;44:252-260.*

RESUMEN

Objetivos: Demostrar que las embarazadas con valores elevados, sin justificación aparente, de alfafetoproteína sérica tienen un riesgo mayor de resultados perinatales adversos.

Sujetos y métodos: Se estudiaron 43.424 gestantes desde el segundo trimestre del embarazo hasta el parto. Se calculó el riesgo relativo entre los valores de alfafetoproteína en suero materno (AFPSM) y los resultados perinatales siguientes: partos pretérminos, muertes fetales anterior y posterior a la semana 28 de gestación, y recién nacidos con bajo peso.

Resultados: Se estudió la influencia de las concentraciones de AFPSM sobre 4 resultados perinatales adversos, observándose en todos ellos una diferencia significativa entre el grupo de gestantes considerado control (AFPSM < 2,5 múltiplos de la mediana [MDM]) y el grupo de riesgo (AFPSM > 2,5 MDM). Se observó un mayor riesgo relativo en las gestantes con muerte fetal anterior a la semana 28 de gestación.

Conclusiones: Se ha comprobado que existe una relación entre los valores elevados de AFPSM y el riesgo de un resultado perinatal adverso. Sin embargo, la AFPSM no se puede considerar un marcador de cribado adecuado, por su baja sensibilidad, para seleccionar gestantes con un riesgo elevado de un resultado adverso.

PALABRAS CLAVE

Alfafetoproteínas. Bajo peso. Parto pretérmino. Muerte fetal.

El trabajo fue realizado en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital San Agustín de Avilés.
El presente trabajo ha sido realizado en parte con soporte económico de Roche Diagnostics, España.

ABSTRACT

Objetives: To show that pregnant women with an unexplained maternal serum alfafetoprotein (MSAFP) elevation are at increased risk for adverse perinatal outcomes.

Patients and methods: 43.424 pregnant women were studied prospectively from the early second trimester until delivery. A risk factor for preterm delivery, fetal death, before and after 28 weeks of gestation, and low birth weight infants was calculated from the clinical history and MSAFP concentrations.

Results: In all the groups increasing levels of MSAFP are significantly associated with adverse perinatal outcomes, showing a significative difference with regard to the control group of pregnancies (MSAFP < 2,5 multiples of the median [MDM]). The highest relative risk was observed from pregnancies with fetal death before 28 weeks of gestation.

Conclusions: Pregnant women with unexplained elevations of MSAFP are at increased risk for adverse perinatal outcomes. However, the MSAFP, because of its low sensitivity, can not be considered as a screening tool to select this kind of pregnancies.

KEY WORDS

Alpha-fetoprotein. Low birth-weight. Preterm delivery. Fetal death.

INTRODUCCIÓN

Aunque la alfafetoproteína se utiliza fundamentalmente en gestantes como una herramienta de cribado para el diagnóstico precoz de los defectos de cierre del tubo neural, en 1973 se publicó por primera vez la asociación entre valores elevados de AFPSM y muerte fetal¹. A partir de la década de los ochenta comenzaron a publicarse numerosos estudios que demostraban la relación entre estos hallazgos bioquímicos y el desarrollo de complicaciones obstétricas, como oligohidramnios^{2,3}, preeclampsia^{4,5}, muerte fetal intraútero⁶, parto pretérmino^{7,8} y bajo peso al

nacimiento^{9,10}. Se observó también que la incidencia de complicaciones obstétricas y resultados perinatales adversos era mayor cuanto más elevados eran los valores de AFPSM^{11,12}. El incremento de la AFPSM podría derivar de una mayor síntesis de esta proteína en el hígado fetal, en respuesta a situaciones de estrés o infección antenatal, que lógicamente repercutiría en un aumento de la alfafetoproteína en el líquido amniótico (AFPLA). Sin embargo, la elevación de AFPLA no ha demostrado mantener una correspondencia significativa con un pronóstico fetal adverso o con el desarrollo de complicaciones obstétricas^{13,14}.

Evans y Stokes¹⁵, basándose en los resultados de los partos obtenidos en mujeres que presentaban valores elevados de AFPSM y normales de AFPLA, propusieron que la elevación de AFPSM debería ser considerada como un indicador de riesgo obstétrico y recomendaban el seguimiento exhaustivo de estos embarazos, en un intento de minimizar futuras complicaciones.

La correlación entre un valor elevado de AFPSM y el riesgo obstétrico solamente debe ser considerada útil en embarazos con feto único, ya que en el caso de un embarazo múltiple es difícil discernir qué feto sería el responsable de la elevación de AFPSM¹⁶.

Beekhuis et al¹⁷ observaron alteraciones de origen isquémico y corioamnionitis grave, procesos potencialmente causantes de la rotura prematura de membranas, en los estudios anatomopatológicos de placentas procedentes de gestaciones que habían cursado con valores elevados de AFPSM. Asimismo, estos autores encontraron graves alteraciones en las placentas de gestantes con elevación de AFPSM y cuyo embarazo finalizó con muerte fetal intraútero.

Por otra parte, en presencia de alteraciones placentarias que provocan una disminución de la perfusión a través de la placenta, se estimula la formación de trofoblastos, aumenta el tamaño de la placenta y se incrementa la producción de honadotropina coriónica humana (HCG)¹⁸.

El seguimiento de los embarazos que cursaban con elevación de la HCG confirmó que este grupo de gestantes tenía un riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas y un pronóstico fetal adverso superior al de la población general de embarazadas^{19,20}.

Conjugando la elevación de ambos parámetros, AFPSM y HCG, durante el segundo trimestre de ges-

4 tación se consigue mejorar sustancialmente la identificación de las gestantes consideradas de alto riesgo^{21,22}.

Benn²³ destacó la mayor incidencia de partos pretérmino en este grupo de embarazadas. Este dato reviste una gran importancia, puesto que en los países desarrollados el parto pretérmino es la causa del 70-85% de la mortalidad neonatal. Por ello, es aconsejable que las mujeres que presentan valores elevados de AFPSM y HCG aparentemente injustificados realicen estudios ecográficos seriados y se sometan frecuentemente a monitorización fetal para extremar la vigilancia anteparto, programando el parto en hospitales que dispongan de una unidad de cuidados neonatales.

Es posible, por tanto, utilizar los valores de AFPSM y HCG como marcadores de riesgo obstétrico, aunque su utilización en programas de cribado únicamente para la detección de complicaciones obstétricas no estaría justificada por su limitado valor diagnóstico. Sin embargo, una vez que se detectan valores elevados de ambos parámetros, en los programas de cribado establecidos para la detección prenatal de los defectos de cierre del tubo neural (DTN) y el síndrome de Down, debería procederse a un especial seguimiento de estas gestaciones, dado que tienen un mayor riesgo de presentar un resultado adverso en el parto²⁴.

El objetivo del presente trabajo es demostrar la aplicación adicional de la aparición de un valor elevado de AFPSM como indicador de un resultado perinatal adverso que no sea un DTN.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio longitudinal de cohortes históricas que comprende a todas las gestantes que han participado en el programa regional de cribado con AFPSM desde 1991 hasta 1998. En este estudio se consideró, *a priori*, que las gestantes cuyo valor de AFPSM era superior a 2,5 múltiplos de la mediana (MDM) presentaban un factor de riesgo positivo para los siguientes resultados adversos: parto pretérmino (PP), recién nacido con bajo peso al nacimiento (BPN) y muerte fetal, anterior y posterior a las 28 semanas de gestación.

Las gestantes que presentaron un valor de AFPSM inferior a 2,5 MDM se consideraron el grupo sin fac-

Tabla 1 Índice de partos pretérmino, bajo peso al nacimiento y muerte fetal, antes y después de la semana 28 de gestación, producidos en gestantes con un valor de AFPSM normal y elevada ($\geq 2,5$ MDM) entre 1991 y 1998

	AFPSM < 2,5 MDM	AFPSM $\geq 2,5$ MDM
Embarazadas estudiadas	42.911 ^a (100%)	513 ^a (100%)
Parto pretérmino	1.373 (3,2%)	90 ^b (17,6%)
Bajo peso al nacimiento	908 (2,1%)	32 ^b (6,2%)
Muerte fetal (< 28 semanas de gestación)	72 (0,2%)	56 ^b (10,9%)
Muerte fetal (≥ 28 semanas de gestación)	140 (0,3%)	10 ^b (1,9%)
Parto normal	39.918 (94,2%)	325 ^b (63,4%)

^aSe han excluido: embarazos gemelares, fetos con algún tipo de malformación y/o cromosomopatía, abortos postamniocentesis, interrupción legal del embarazo y embarazos con AFPSM elevada sin confirmación del resultado del parto.

^bp < 0,001

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; MDM: múltiplos de la mediana.

tor de riesgo para los resultados de parto mencionados anteriormente.

Para la realización de este estudio se excluyeron los embarazos múltiples y aquellos en los que el feto presentaba cualquier tipo de malformación y/o cromosomopatía. También se excluyeron los embarazos que finalizaron por un aborto postamniocentesis o por una interrupción legal del embarazo (ILE), así como aquellas gestaciones que habiendo cursado con valores elevados de AFPSM, no se pudo confirmar el resultado del parto. Inicialmente, el porcentaje de gestantes con valores de AFPSM superiores a 2,5 MDM era del 1,9%.

El número de embarazadas estudiadas se puede observar en la tabla 1. El grupo de embarazadas sin riesgo *a priori*, con un valor de AFPSM inferior a 2,5 MDM, comprendía 42.965, a las que hubo que sustraer 301 gestaciones gemelares, 211 fetos con malformación y/o cromosomopatías, 6 abortos postamniocentesis y 36 ILE, por lo que el número final de gestantes estudiadas fue de 42.411.

El programa regional de cribado con AFPSM para detección precoz de los DTN está funcionando en Asturias desde el año 1987 y cubre aproximadamente una población de un millón de habitantes. El número de embarazos por año ha disminuido en Asturias un 50% entre los años 1984 y 1994, de forma

similar al resto de los países industrializados, habiéndose estabilizado desde entonces en 6.500 por año.

La distribución de edad de las participantes en el programa de cribado ha cambiado desde 1987 de la forma siguiente: *a*) el porcentaje de embarazadas menores de 25 años disminuyó un 18%; *b*) el número de gestantes mayores de 30 años aumentó un 20%, y *c*) el porcentaje de participantes entre 25 y 30 años de edad disminuyó ligeramente.

Las muestras de sangre fueron obtenidas en el punto de extracción más adecuado para la gestante y el suero se envió al Laboratorio de Bioquímica del Hospital San Agustín de Avilés, para realizar el correspondiente estudio. El programa está abierto a todas las embarazadas, independientemente de su procedencia, asistencia pública o privada.

La alfafetoproteína es una proteína estable que permite ser transportada sin unas condiciones especiales, lo que hace más fácil la centralización de un programa de estas características.

El presente estudio fue realizado entre los años 1991 y 1998, ambos inclusive.

Aunque inicialmente se siguió el protocolo descrito por Furhman y Weitzel²⁵, un año más tarde, basándose en la experiencia obtenida, se cambió el protocolo con objeto de aumentar su sensibilidad²⁶.

En 1997, se optimizaron las condiciones del programa de cribado con AFPSM para reducir el número de falsos positivos y, por tanto, incrementar la especificidad del programa. Los cambios realizados se basaron fundamentalmente en elevar el punto de corte de 2,0 a 2,5 MDM y en aceptar a las embarazadas que participaban con 14 semanas de gestación, cuando inicialmente el rango de participación era entre 15 y 18 semanas de gestación.

La AFP, tanto en suero como en líquido amniótico, se analiza por quimioluminiscencia en un Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Suiza), utilizando reactivos de la misma marca comercial.

Dado que las concentraciones de AFPSM y AFPLA varían con la edad gestacional, los valores de referencia en el programa de cribado se calcularon con más de 500 muestras por semana de gestación.

Se recogen los resultados de los partos de todos los hospitales del Principado de Asturias para contrastarlos con los resultados de nuestra base de datos, con objeto de conocer de forma fidedigna la sensibilidad y la especificidad del programa de cri-

bado para diagnóstico precoz de los DTN, así como la correlación con resultados perinatales adversos. 2.

Las ecografías de primer nivel se realizan en los centros donde se controla la embarazada, mientras que las de segundo y tercer nivel son realizadas por ecografistas más expertos en el campo del diagnóstico prenatal.

Se considera parto pretérmino todo nacimiento previo a la 37 semana de gestación. Asimismo, se define el bajo peso en el recién nacido como un peso inferior a 2.500 g. En el presente trabajo los bajos pesos expresados en los resultados corresponden a recién nacidos con más de 37 semanas de gestación.

Los métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes: el test de la χ^2 y la corrección de Yates para la comparación de variables discretas, utilizando como valores de significación $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,001$, así como el riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza (IC) del 95%, para estimar la fuerza de asociación entre el factor de riesgo y el desenlace.

RESULTADOS

Las embarazadas que habían presentado valores de AFPSM superiores a 2,5 MDM fueron 815. Por razones similares al grupo anterior, se excluyeron 214 gestaciones gemelares, 66 fetos con malformación y/o cromosomopatía, 7 abortos postamniocentesis, 3 ILE y 12 embarazos en los que no fue posible confirmar el resultado del parto, quedando este grupo constituido por 513 gestantes.

Se observó una diferencia significativa ($p < 0,001$) en todos los resultados del parto descritos anteriormente entre el grupo de gestantes considerado control (AFPSM $< 2,5$ MDM), y el grupo de riesgo, AFPSM superior a 2,5 MDM.

Dado que en otros estudios se había observado una correlación entre la incidencia de complicaciones obstétricas y los resultados perinatales adversos con el grado de concentración de AFPSM^{12,27}, en este estudio se delimitaron cuatro grupos de gestantes en función de los rangos de concentración de AFPSM.

En la tabla 2 se pueden observar dichos grupos y los resultados del parto que correspondieron a cada uno de los grupos establecidos, así como los porcentajes de cada uno de ellos. Mientras que el por-

6

Tabla 2 Correlación entre la incidencia de resultados perinatales adversos y los diferentes rangos de concentración de la AFPSM (MDM) entre 1991 y 1998

	A		B		C		D	
	MDM < 2,0		2,0 ≤ MDM < 2,5		2,5 ≤ MDM < 3,0		MDM ≥ 3,0	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Embarazadas	41.303	100,0	1.108	100,0	292	100,0	221	100
Bajo peso	865	2,1	43	3,9	19	6,5	13	5,9
Parto pretérmino	1.287	3,1	86	7,8	41	14,0	51	23,0
Muerte fetal (< 28 semanas de gestación)	49	0,1	23	2,1	15	5,1	40	18,1
Muerte fetal (≥ 28 semanas de gestación)	133	0,3	7	0,6	7	2,4	3	1,4
Normal	38.969	94,4	949	85,6	210	71,9	114	51,6

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; MDM: múltiplos de la mediana.

Tabla 3 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivo y negativo) de la AFPSM respecto al parto pretérmino, utilizando tres puntos de corte diferentes

Parto pretérmino (< 37 semanas)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo	
			Positivo (%)	Negativo (%)
2,0 MDM	12,10	96,52	10,98	96,88
2,5 MDM	6,28	98,98	17,93	96,76
3,0 MDM	3,48	99,59	23,08	96,69

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; MDM: múltiplos de la mediana.

centaje de embarazos normales disminuye con el aumento de la concentración de AFPSM, el porcentaje de muertes fetales, anteriores a la semana 28 de gestación, aumenta con el incremento de la concentración de AFPSM.

En las tablas 3-6 se exponen la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para cada uno de los resultados del parto descritos anteriormente. Sólo en el caso de la muerte fetal, antes de las 28 semanas de gestación, el valor de sensibilidad sobrepasa el 50% cuando el valor de AFPSM es superior a 2,0 MDM. Si el punto de corte es 2,5 MDM, la sen-

Tabla 4 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivo y negativo) de la AFPSM respecto al bajo peso al nacimiento, utilizando tres puntos de corte diferentes

Recién nacido de bajo peso	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo	
			Positivo (%)	Negativo (%)
2,0 MDM	7,98	96,32	4,63	97,90
2,5 MDM	3,40	98,85	6,24	97,86
3,0 MDM	1,38	99,50	5,88	97,83

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; MDM: múltiplos de la mediana.

Tabla 5 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivo y negativo) de la AFPSM respecto a la muerte fetal anterior a la semana 28 de gestación, utilizando tres puntos de corte diferentes

Muerte fetal (< 28 semanas de gestación)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo	
			Positivo (%)	Negativo (%)
2,0 MDM	64,20	96,39	4,81	99,88
2,5 MDM	43,31	98,93	10,72	99,83
3,0 MDM	31,5	99,58	18,1	99,8

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; MDM: múltiplos de la mediana.

Tabla 6 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivo y negativo) de la AFPSM respecto a la muerte fetal posterior a la semana 28 de gestación, utilizando tres puntos de corte diferentes

Muerte fetal (≥ 28 semanas de gestación)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo	
			Positivo (%)	Negativo (%)
2,0 MDM	11,33	96,25	1,05	99,68
2,5 MDM	6,67	98,82	1,95	99,67
3,0 MDM	2	99,49	1,36	99,65

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; MDM: múltiplos de la mediana.

sibilidad sería del 43%. La sensibilidad no llega al 10% en el resto de los resultados perinatales estudiados.

Tabla 7 Asociación entre AFPSM elevada y resultados del parto adversos (1991-1998)

	RR (IC del 95%)		
	≥ 2,0 MDM	≥ 2,5 MDM	≥ 3,0 MDM
Parto pretérmino	3,52 (3,04-4,09)	5,54 (4,57-6,71)	6,97 (5,45-8,91)
Bajo peso	2,21 (1,75-2,78)	2,91 (2,07-4,10)	2,71 (1,59-4,61)
Muerte fetal (< 28 semanas de gestación)	40,56 (28,47-57,78)	63,15 (44,95-88,73)	88,84 (62,58-126,11)
Muerte fetal (≥ 28 semanas de gestación)	3,26 (1,97-5,38)	5,91 (3,13-11,15)	3,94 (1,27-12,27)

AFPSM: alfafetoproteína en suero materno; MDM: múltiplos de la mediana; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Finalmente, en la tabla 7 se expresa el riesgo relativo en un IC del 95%. El mayor riesgo relativo se observó en el grupo de embarazadas con muerte fetal anterior a la semana 28 de gestación. Por el contrario, el riesgo relativo más bajo correspondió al bajo peso al nacimiento, siendo además independiente de la concentración de AFPSM.

DISCUSIÓN

El porcentaje de gestantes con valores de AFPSM elevados es significativamente inferior al descrito por Cuckle et al²⁸. En el 63% de las gestantes con un valor de AFPSM superior a 2,5 MDM tanto el examen ecográfico como la valoración de alfafetoproteína (AFP) y acetilcolinesterasa en el líquido amniótico no proporcionaron una explicación que justificase la anomalía de estos resultados.

Sin embargo, existe bastante unanimidad en que estas gestaciones presentan una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y de resultados perinatales adversos que los embarazos que cursan con valores de AFPSM inferiores a 2,5 MDM^{5,8,29-31}.

Por lo que respecta al parto pretérmino, Waller et al³¹ observaron un elevado gradiente del incremento de riesgo a medida que aumentaba la concentración de AFPSM, llegando a alcanzar un 24,3% a concentraciones de AFPSM superiores a 2,5 MDM. En nuestro estudio el porcentaje se sitúa en el 17,6%

entre el 24,3% descrito por Waller³⁴ y el 14,3% publicado por Morssink et al²⁹.

La asociación entre la elevación de AFPSM con el bajo peso al nacer fue descrita inicialmente por Brock et al³². En nuestro estudio se observó un 6,2% de niños con bajo peso en el grupo de gestantes con un valor de AFPSM superior a 2,5 MDM frente al 2,1% en el grupo control (AFPSM < 2,5 MDM). A pesar de que la diferencia entre ambos grupos es significativa ($p < 0,001$), ésta no es tan acusada como la observada por Brock et al³², y Burton y Dillard³³, que describieron porcentajes del 10,7 y el 15,0%, respectivamente, frente al 4,0 y el 7,2%, respectivamente, en las gestantes del grupo control. No obstante, la diferencia observada en nuestro estudio entre ambos grupos es mayor que la descrita por estos autores, dado que el porcentaje de recién nacidos con bajo peso que han publicado en el grupo control es doble o triple que el observado en nuestro estudio.

En el presente estudio se observó una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre las muertes fetales anteriores a la semana 28 de gestación que se producían entre los dos grupos de embarazadas. Así, entre las gestantes con un valor de AFPSM superior a 2,5 MDM, el 10,9% cursó con muertes fetales, frente al 0,2% del grupo control. El porcentaje de muertes fetales observado en este estudio es superior al publicado por Burton y Dillard³³, que describen un 4,0% en gestantes con valores elevados de AFPSM, aunque es importante señalar que en su estudio se refieren a muerte fetal previa a las 20 semanas de gestación, en vez de las 28 semanas mencionadas anteriormente. Sin embargo, el porcentaje de muertes fetales en el grupo control de gestantes es del 0,5%, superior al observado en el presente estudio (0,2%).

Por lo que se refiere a la muerte fetal posterior a las 28 semanas de gestación, estos mismos autores describen una incidencia del 2,1% en el grupo de gestantes con AFPSM superior a 2,5 MDM frente al 0,5% en el grupo control. Estos resultados son análogos a los obtenidos en el presente estudio (el 1,9 y el 0,3%, respectivamente).

Cuando se estudió la correlación entre la incidencia de complicaciones obstétricas y los resultados perinatales adversos con el grado de concentración de AFPSM, se pudo observar que por lo que respecta al parto pretérmino su incidencia aumenta

8 con la concentración de AFPSM, alcanzando un máximo del 23,0% cuando la concentración de AFPSM es superior a 3,0 MDM. Estos resultados son análogos a los publicados por Cusick et al¹².

La relación entre concentraciones elevadas de AFPSM y trastornos placentarios ha sido descrita por varios autores^{17,34}, estando dicha elevación en consonancia con el grado de alteración de la placenta. En relación con estos hallazgos, Cusick et al¹² relacionaron los valores más elevados de AFPSM con un mayor riesgo de muerte fetal inminente (anterior a la semana 28 de gestación). Es posible que alguno de estos casos correspondiese a un feto ya muerto, lo que originaría un tránsito mayor de AFP de sangre fetal al líquido amniótico, reflejándose posteriormente en el valor de AFPSM. El diferente comportamiento de la concentración de AFPSM respecto al hallazgo de muerte fetal, antes y después de la semana 28 de gestación, se refleja muy bien en el presente estudio. Cuando se estudió la muerte fetal antes de la semana 28 de gestación se observaba una clara relación entre el incremento de su incidencia y el aumento de la concentración de AFPSM, llegando a alcanzar un porcentaje de 18,1% cuando el valor de AFPSM era superior a 3,0 MDM. Sin embargo, cuando se trata de una muerte fetal posterior a la semana 28 de gestación no existe correlación alguna entre la incidencia y el incremento del valor de AFPSM.

Otro de los hallazgos relacionados con valores elevados de AFPSM es el bajo peso al nacimiento^{35,36}. En nuestro estudio se observó que el número de recién nacidos con bajo peso alcanza su máxima incidencia con valores de AFPSM entre 2,5 y 3,0 MDM, disminuyendo cuando el valor de AFPSM sobrepasa los 3,0 MDM.

A pesar de la existencia de una relación entre los valores elevados de AFPSM y los resultados adversos del parto, la AFPSM no se considera un marcador de cribado adecuado para seleccionar gestantes con un riesgo incrementado de resultado adverso^{35,36}, dado que la sensibilidad de la prueba en el segundo trimestre del embarazo es muy baja.

En el presente estudio, sólo en el caso de muerte fetal antes de la semana 28 de gestación la sensibilidad presentada por la AFPSM sobrepasa el 50,0%, cuando el valor de AFPSM es superior a 2,0 MDM. Si se utiliza el valor de corte de 2,5 MDM, la sensibilidad para este tipo de hallazgo sería del 43,3%,

siendo inferior al 10,0% para el resto de los resultados perinatales adversos estudiados.

A pesar de que los resultados obtenidos confirman que no estaría indicado utilizar la AFPSM para el cribado de gestantes para el pronóstico de un resultado adverso, se estudió la intensidad de la relación entre la elevación de la AFPSM y cada uno de los resultados del parto estudiados. Para ello, se estudió el riesgo relativo (RR) considerando un IC del 95%. El mayor RR observado correspondió a la muerte fetal anterior a la semana 28 de gestación (88,84) cuando la concentración de AFPSM era superior a 3,0 MDM. Por el contrario, el menor RR corresponde al recién nacido con bajo peso y es independiente de la concentración de AFPSM.

Por tanto, como ya se ha indicado anteriormente, aunque la elevación de la AFPSM no sea una prueba adecuada para establecer un pronóstico fetal adverso, es importante destacar que la elevación de AFPSM durante el segundo trimestre de gestación debe ser considerada como factor de riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacimiento, muerte fetal posterior a las 28 semanas de gestación y, especialmente, muerte fetal previa a la semana 28 de gestación.

Sin embargo, la AFPSM no se puede considerar un marcador de cribado adecuado, por su baja sensibilidad, para seleccionar gestantes con un riesgo elevado de un resultado adverso del parto.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento particular a Celina García y Elena Fernández, por su trabajo en el laboratorio y en el contacto con las gestantes; a las secretarías del laboratorio de Bioquímica, Paloma González, Monserrat Amor y Obaldina Iglesias, por su importante colaboración en el programa. A los ecografistas del Servicio de Ginecología de los hospitales San Agustín, Central y Cabueñes, por su ayuda inestimable en la realización de las ecografías y amniocentesis.

Nuestro agradecimiento a todos los profesionales envueltos en el cuidado de la embarazada, sin cuya colaboración este programa no funcionaría.

Queremos agradecer también la colaboración de Roche Diagnostics en el desarrollo de este programa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sepala M, Ruoslahti E. Alphafetoprotein in maternal serum: a new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 48-52.
2. Dyer SN, Burton TK, Nelson LH. Elevated maternal serum alphafetoprotein and oligohydramnios: poor prognosis for pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 336-339.
3. Pintado S, Fernández-Collar R, Villa R, Cándenas M, García-Sáez F, Álvarez FV. Alfafetoproteína sérica materna elevada y oligoamnios: resultados obstétricos y pronóstico fetal. *Prog Obstet Ginecol* 1993; 36: 59-64.
4. Clayton-Hopkins JA, Olsen PN, Blake AP. Maternal serum alpha-fetoprotein levels in the pregnancy complicated by hypertension. *Prenat Diagn* 1982; 2: 47-54.
5. Raty R, Koskinen P, Alanen A, Irjala K, Matinlauri I, Ekblad U. Prediction of pre-eclampsia with maternal mid-trimester total renin, inhibin A, AFP and free beta-hCG levels. *Prenat Diagn* 1999; 19: 122-127.
6. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Golbus MS, Hook EB. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. *N Engl J Med* 1991; 325: 6-10.
7. Davis RO, Goldenberg RL, Boots L, Hoffman HJ, Copper R, Cutter GR et al. Elevated levels of midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein are associated with preterm delivery but not with fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 596-601.
8. McLean M, Bisits A, Davies J, Walters W, Hackshaw A, De Voss K et al. Predicting risk of preterm delivery by second trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 207-215.
9. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ. Can low birth weight after elevated maternal serum alphafetoprotein be explained by maternal weight? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 26-28.
10. Macri JN, Weiss RR, Libster B, Cagan MA. Maternal serum alpha-fetoprotein and low birth-weight. *Lancet* 1978; 311: 660.
11. Nelson LH, Bensen J, Burton BK. Outcomes in patients with unusually high maternal serum alphafetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 57: 572-576.
12. Cusick W, Rodis JE, Vintzileos AM, Albini SM, McMahon M, Campbell WA. Predicting pregnancy outcome from the degree of maternal serum alphafetoprotein elevation. *J Reprod Med* 1996; 41: 327-332.
13. Brumfield CG, Cloud GA, Finley SC, Cosper P, Davis RO, Huddleston JF. Amniotic fluid alphafetoprotein levels and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 822-825.
14. Verspyck E, Degre S, Hellot MF, Descargues G, Philippe C, Labadie G et al. Amniotic fluid alpha-fetoprotein is not a useful biological marker of pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1031-1034.
15. Evans J, Stokes IM. Outcome of pregnancies associated with raised serum and normal amniotic fluid alphafetoprotein concentrations. *Br Med J* 1984; 288: 1494.
16. Drugan A, O'Brien JE, Dvorin E, Krivchenia EL, Johnson MP, Sokol RJ et al. Multiple marker screening in multifetal gestations: failure to predict adverse pregnancy outcomes. *Fetal Diag Ther* 1996; 11: 16-19.
17. Beekhuis JR, Van Lith JMMM, De Wolf BTHM, Mantingh A. Increased maternal serum alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin in compromised pregnancies other than for neural tube defects or Down syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 643-647.
18. Kelemen A, Pejtsik B, Bodis J, Rappay G. Relationship between maternal serum levels of alphafetoprotein and human chorionic gonadotropin in the early second trimester. *Prenat Diagn* 1997; 17: 883-890.
19. Muller F, Aegerter P, Boue A. Prospective maternal serum human chorionic gonadotropin screening for the risk of fetal chromosome anomalies and of subsequent fetal and neonatal deaths. *Prenat Diagn* 1993; 13: 29-43.
20. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-1041.
21. Blundell G, Ashby JP, Martin C, Shearing CH, Langdale-Brown B, Keeling J et al. Clinical follow-up of high mid-trimester maternal serum intact human chorionic gonadotropin concentrations in singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 219-223.
22. Zanini R, Tarantini M, Cerri V, Jacobello C, Lancetti S, Scalchi S et al. "Dual positivity" for neural tube defects and Down syndrome at maternal screening: gestational outcome. *Fetal Diag Ther* 1998; 13: 106-110.
23. Benn PA. Down syndrome and open neural tube defects screen positive pregnancies: premature delivery and premature placental karyotyping. *Prenat Diagn* 1997; 17: 282-284.
24. Morsink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and alphafetoprotein in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1041-1046.
25. Fuhman W, Weitzel H. Maternal serum alphafetoprotein screening for neural tube defects. Report of a combined study in Germany and short overview on screening in populations with low birth prevalence of neural tube defects. *Hum Genet* 1985; 69: 47-61.
26. Cándenas M, Villa R, Fernández Collar R, Moína MJ, Pintado S, García-Sáez F et al. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Report of a program with more than 30000 screened pregnancies. *Act Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 266-269.

- 0
27. Larson JM, Pretorius DH, Budorick NE, Scioscia AL. Value of maternal serum alfafetoprotein levels of 5,0 MOM or greater and prenatal sonography in predicting fetal outcome. *Radio-logy* 1993; 189: 77-81.
 28. Cuckle HS, Wald NJ, Cuckle PM. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects in England and Wales in 1985. *Prenat Diag* 1989; 9: 393-400.
 29. Morssink LP, Heringa MP, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Mantingh A. The HELLP syndrome is associated with unexplained elevation of MSAFP and MShCG in the second trimester. *Prenat Diag* 1997; 17: 601-606.
 30. Shipp TD, Wilkins-Haug L. The association of early-onset fetal growth restriction, elevated maternal serum alfafetoprotein and the development of severe pre-eclampsia. *Prenat Diag* 1997; 17: 305-309.
 31. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR et al. Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 541-548.
 32. Brock DJH, Barron L, Raab GM. The potential of midtrimester maternal plasma alfafetoprotein measurement in predicting infants of low birth weight. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 582-585.
 33. Burton BK, Dillard RG. Outcome in infants born to mothers with unexplained elevations of maternal serum alfafetoprotein. *Pediatrics* 1986b; 77: 582-586.
 34. Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahoney MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum alfafetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1064-1066.
 35. Chard T, Rice A, Kutau MJ, Hird V, Grudzinskas JG, Nysenbaum AM. Midtrimester levels of alfafetoprotein in the screening of low birth-weight. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 36-38.
 36. Maher JE, Davis RO, Goldenberg RL, Boots LR, Dubard MB. Unexplained elevation in maternal serum alfafetoprotein and subsequent fetal loss. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 138-141.