



PROGRESOS de
OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Fosfatasa alcalina placentaria para la predicción de parto pretérmino

Josneilys Aular-García, Eduardo Reyna-Villasmil*, Jorly Mejia-Montilla, Joel Santos-Bolívar, Duly Torres-Cepeda y Nadia Reyna-Villasmil

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Belloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 16 de junio de 2015; aceptado el 11 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Fosfatasa alcalina placentaria;
Parto pretérmino;
Predicción

Resumen

Objetivo: Establecer la utilidad de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina placentaria en la predicción del parto pretérmino.

Materiales y método: Se realizó un estudio de casos-controles en una muestra de 411 embarazadas que asistieron al Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. Los grupos consistieron en pacientes con parto pretérmino (grupo A: n = 52) y embarazadas con parto a término (grupo B: n = 359), consideradas como controles. Se evaluaron las características generales y valores de concentraciones séricas de fosfatasa alcalina placentaria.

Resultados: La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina placentaria fue de 26,0 + - 1,1 semanas para el grupo A y 25,9 + - 1,2 semanas para el grupo B (p = ns). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino (p = ns). La edad promedio al momento del parto en el grupo A fue de 32,9 + - 1,3 semanas y para el grupo B fue de 38,3 + - 1,5 semanas (p < 0,0001). Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de fosfatasa alcalina comparadas con las embarazadas del grupo B (p < 0,0001). Un valor de corte de 240 UI/L presentó un valor por debajo de la curva de 0,81 con sensibilidad 34,3%, especificidad 93,9%, valor predictivo positivo 63,4% y valor predictivo negativo 62,4%.

Conclusión: Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina placentaria son útiles en la predicción de parto pretérmino.

© 2015 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Placental alkaline phosphatase;
Preterm delivery;
Prediction

Placental alkaline phosphatase for prediction of preterm delivery

Abstract

Objective: To establish the prognostic usefulness of serum concentrations of placental alkaline phosphatase for the prediction of preterm delivery.

Materials and method: A case-control study was performed in a sample of 411 pregnant women attending the Dr. Urquinaona Central Hospital, Maracaibo, Venezuela. Group A (n = 52) consisted of patients who had preterm deliveries and group B (n = 359) of pregnant women who had term deliveries, considered as controls. We evaluated the patients' general characteristics and serum concentrations of placental alkaline phosphatase.

Results: The mean gestation age at measurement of serum concentrations of placental alkaline phosphatase was 26.0 + - 1.1 weeks in group A and 25.9 + - 1.2 weeks in group B (p = ns). There were no significant differences in maternal age, body mass index and history of preterm labour (p = ns). The mean age at delivery was 32.9 + - 1.3 weeks in group A and was 38.3 + - 1.5 weeks in group B. Serum concentrations of placental alkaline phosphatase were higher in group A than in group B (p < 0.0001). A cut-off value of 240 UI/L had a value under curve of 0.81 with a sensitivity of 34.3%, specificity of 93.9%, positive predictive value of 63.4% and negative predictive value of 62.4%.

Conclusion: Serum concentrations of placental alkaline phosphatase are useful for the prediction of preterm labour.

© 2015 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El parto pretérmino se define como el parto antes de las 37 semanas de gestación. Aunque el cuidado obstétrico ha presentado desarrollos significativos en las últimas décadas, la frecuencia del parto pretérmino no ha disminuido, sino que ha sufrido un ligero incremento¹. El parto pretérmino constituye un problema importante para la obstetricia y la perinatología debido a las complicaciones asociadas a la prematuridad del neonato². La detección temprana del parto pretérmino es difícil debido a que los síntomas iniciales son escasos y cuando aumentan el parto generalmente es difícil de evitar³.

Los métodos usados comúnmente para predecir el parto pretérmino, como los antecedentes obstétricos y los factores de riesgos epidemiológicos, han demostrado ser poco sensibles e inespecíficos^{4,5}. Un marcador de predicción rápido y preciso de parto pretérmino podrá identificar a las mujeres con parto pretérmino aparente de aquellas que no tienen posibilidades de desarrollar dicho parto pretérmino. Esto evitaría intervenciones innecesarias y potencialmente peligrosas y puede reducir el costo de tratamiento³. En la actualidad se están tratando de desarrollar nuevos métodos para la monitorización bioquímica para el riesgo de parto pretérmino.

La fosfatasa alcalina pertenece al grupo de ortofosfatos hidrolasas y se encuentran principalmente en las membranas plasmáticas como proteínas localizadas en el lado externo de la membrana o como un componente del complejo con proteínas y fosfolípidos de la membrana. Existen 4 genes que codifican la fosfatasa alcalina, cuya expresión corresponde a la presencia de 4 isoenzimas en el plasma: hepática, ósea, intestinal y placentaria⁶⁻⁸. La fosfatasa alcalina placentaria (FAP) es una glucoproteína unida a la membrana sintetizada en las vellosidades del sinciotrofoblasto. Es detectable en el suero materno en valores crecientes

mientras avanza la edad gestacional, alcanzando sus concentraciones máximas al término del embarazo. Aunque las funciones fisiológicas precisas de la enzima no son bien conocidas, parece jugar un papel importante en el transporte y metabolismo placentario⁷.

El interés de un posible uso de la FAP en suero como indicador de la función placentaria y del bienestar fetal data de la década de 1960, cuando se desarrolló un método para el aislamiento y la cuantificación de la fracción estable en sangre materna⁹. Varios estudios han sugerido la posible asociación entre concentraciones elevadas de FAP y preeclampsia, bajo peso al nacer e insuficiencia placentaria^{10,11}. Sin embargo, debido a la amplia variabilidad de sus concentraciones tanto en embarazos normales como en aquellos con complicaciones, la enzima pareciera tener poco valor predictivo para identificar a las pacientes con alto riesgo de parto pretérmino.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina placentaria en la predicción del parto pretérmino.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles entre enero de 2013 y julio de 2015 que incluyó 411 pacientes con embarazos simples que fueron referidas al Hospital Central Dr. Urquinaona. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo el consentimiento por escrito en todas las pacientes. Las mujeres con embarazo pretérmino y aquellas con embarazos a término fueron comparadas con relación a las concentraciones de FAP.

Las pacientes con condiciones que producen alteraciones de las concentraciones de FAP como infecciones crónicas, alteraciones inflamatorias, neoplasias conocidas, antecedentes de uso de corticosteroides, enfermedad hepática al

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Casos (n = 52)	Grupo B Controles (n = 359)	p
Edad materna, años	31,3±6,8	30,1±7,4	0,270
Edad gestacional al momento del examen, semanas	26,0±1,1	25,9±1,2	0,570
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,7±3,7	26,3±3,9	0,487
Primigesta, n (%)	30 (57,6)	227 (63,2)	0,447
Antecedentes de parto pretérmino, n (%)	11 (21,1)	66 (18,3)	0,703
Edad gestacional al momento del parto, semanas	32,9±1,3	39,3±1,5	< 0,0001

momento de la investigación, vaginitis, infección del tracto urinario, insuficiencia renal, hipertensión crónica o el uso de cualquier sustancia que pueda interferir con las concentraciones o producción del marcador fueron excluidas.

También se excluyeron pacientes con condiciones obstétricas como embarazos múltiples, restricción del crecimiento intrauterino del feto, anomalías placentarias, placenta previa, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, sangrado genital durante el embarazo, anomalías cromosómicas o congénitas, presencia de infecciones intrauterinas (por ejemplo corioamnionitis), rotura prematura de membranas, polihidramnios, incompetencia ístmico-cervical o malformaciones uterinas conocidas, placenta previa, diabetes mellitus y preeclampsia/eclampsia. Las pacientes con antecedentes de hábito tabáquico o con embarazos con edad gestacional incierta no fueron seleccionadas para la investigación.

Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y ginecoobstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y concentraciones séricas de FAP. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación, previo a la semana 20 del embarazo. Las muestras de sangre se tomaron entre las 24 y 28 semanas de embarazo para determinar las concentraciones de FAP. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, las pacientes con partos pretérminos antes de las 37 semanas (grupo A) y aquellas con parto a término (grupo B). Se compararon con respecto a la edad materna, edad gestacional al momento del parto y concentraciones de FAP.

Las muestras de sangre venosa (10 ml) se tomaron en un tubo de ensayo seco y estéril para la evaluación bioquímica, al momento del ingreso al hospital, sin importar el momento del día y antes de la administración de cualquier medicamento. El plasma y el suero serán protegidos de la luz ultravioleta y separados en los 30 minutos siguientes a la toma de la muestra. Posteriormente será centrifugado a 4.000 rpm durante 10 minutos y separado en alícuotas y se almacenarán a -70 °C hasta el momento del análisis. Dado que FAP presentan movilidad electroforética similar a la isoenzima ósea y ambas son las únicas que resisten la termodesnaturalización a 65° C, durante 30 minutos se somete una alícuota de suero a este método para calcular la actividad remanente de fosfatasa alcalina¹². La fosfatasa alcalina fue determinada por método de inmunoanálisis enzimático ELISA (Uscn Life Science Inc, China) con coeficientes de variación intra- e interensayo de < 10 y < 12%, respectivamente.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio ± desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para

comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones séricas de FAP para la predicción de parto pretérmino se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte para la predicción. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Se seleccionó a un total de 411 embarazadas de las cuales en el grupo 52 embarazadas (12,6%) presentaron parto pretérmino (grupo A; casos) y 359 embarazadas (87,4%) que presentaron partos a término (grupo B, controles). Las características de ambos grupos se muestran en la [tabla 1](#). La edad materna fue de 31,3 + - 6,8 años y 30,1 + - 7,4 años para los grupos A y B, respectivamente ($p = 0,270$). No se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional al momento del examen, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino ($p = ns$). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de primigestas entre ambos grupos ($p = ns$). La edad gestacional al momento del examen fue a las 26,0 + - 1,1 semanas en el grupo A y a las 25,9 + - 1,2 semanas en el grupo B ($p = 0,570$). La edad gestacional promedio al momento del parto en el grupo A fue de 32,9 + - 1,3 semanas y para el grupo B fue de 38,3 + - 1,5 semanas ($p < 0,0001$).

En la [figura 1](#) se muestran las concentraciones séricas de FAP en cada uno de los grupos. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de FAP ($282,0 \pm 79,5$ UI/L) comparadas con las embarazadas del grupo B ($187,8 \pm 48,3$ UI/L; $p < 0,0001$).

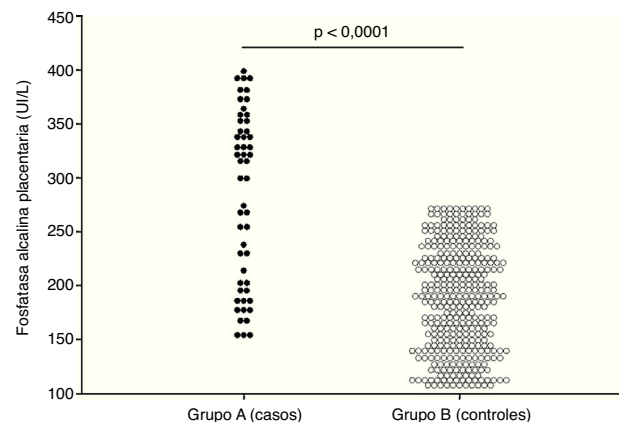


Figura 1 Concentraciones de fosfatasa alcalina en cada uno de los grupos de estudio.

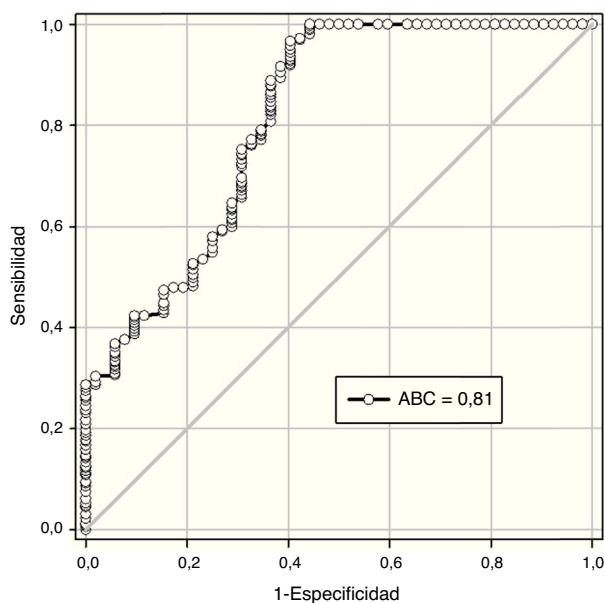


Figura 2 Curva operador-receptor para las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina placentaria en la predicción del parto pretérmino.

En la [figura 2](#) se muestra la curva operador receptor para la precisión diagnóstica de la FAP para la predicción de parto pretérmino. Un valor de corte de 240 UI/L presentó un valor por debajo de la curva de 0,81 con una sensibilidad del 34,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 24,9–44,8%), especificidad del 93,9% (IC del 95%; 90,7–96,3%), valor predictivo positivo del 63,4% (IC del 95%; 48,9–76,4%) y valor predictivo negativo del 62,4% (IC del 95%; 78,1–86,2%). La relación de probabilidad fue de 5,699.

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que las elevaciones de las concentraciones de FAP pueden predecir el riesgo de parto pretérmino, particularmente cuando su valor excede 240 UI/L.

Las concentraciones de FAP se incrementan normalmente en el embarazo, probablemente debido al aumento de la producción por la placenta, y es liberada a la circulación materna^{13–15}. Se ha demostrado que la placenta durante el embarazo produce que los valores de referencia de la fosfatasa alcalina aumenten de 24 a 161 UI/L¹⁶. Por lo que se ha propuesto la necesidad de realizar investigaciones sobre la efectividad de la determinación de valores de la FAP en la monitorización de la insuficiencia placentaria.

En la actualidad existe escasa evidencia sobre la efectividad de las concentraciones séricas de FAP para predecir el riesgo de parto pretérmino^{17–19}. Goldenberg et al.¹⁵ en un estudio multicéntrico de 3.000 mujeres con el objetivo de determinar la eficacia de marcadores bioquímicos de parto pretérmino antes de las 32 semanas, comprobó que la fosfatasa alcalina y la alfa-fetoproteína estaban entre los más efectivos, aunque no pudieron demostrar correlación significativa con el parto pretérmino cuando la determinación se realizaba a las 19 semanas. Sin embargo, a las 26 semanas, las

concentraciones elevadas se asociaron con un incremento de 3 veces en el riesgo de parto pretérmino. Esos resultados son similares a los reportados en esta investigación.

La sensibilidad y especificidad de la FAP en esta investigación es marcadamente superior a la obtenida por Davis et al.²⁰, quienes encontraron sensibilidad de 12 - 17% y especificidad de 92 - 95% utilizando el método cinético para la determinación de la FAP. La diferencias entre ambas investigaciones puede deberse a que la capacidad analítica de la fosfatasa alcalina se ha refinado a un nivel comparable con diferentes pruebas diagnósticas (en la presente investigación se utilizó inmunoanálisis enzimático ELISA). Estas mejoras en los anticuerpos y reactantes de las pruebas puede potenciar la capacidad diagnóstica de las mismas.

Las concentraciones de FAP han demostrado ser útiles en otras patologías obstétricas. Las concentraciones a las 15-20 semanas de embarazo se correlacionaron en forma significativa entre los valores elevados (más de dos veces los múltiplos de la media) y la obtención de recién nacido de bajo peso al nacer (menos de 2,5 kilogramos) con un riesgo relativo alrededor de 4¹³. También se ha reportado una correlación significativa entre la FAP y los valores de alfa-fetoproteína¹⁵. Asimismo se ha encontrado evidencia en la relación entre altas concentraciones de FAP y recién nacidos a término con peso menor a 2.500 gramos¹⁸.

El mecanismo biológico que puede estar involucrado en la asociación entre FAP y parto pretérmino es aún desconocido. La necrosis, rotura u otras lesiones de las vellosidades coriónicas secundarias a infartos placentarios puede aumentar los valores de FAP que es liberada a la circulación materna, en una forma similar en la cual las enzimas celulares son normalmente liberadas del tejido muscular isquémico o necrótico²¹. El aumento de las concentraciones observado en las pacientes con parto pretérmino puede ser indicativo de rotura generalizada de la integridad de las membranas fetales^{20,22}. Otra posible explicación puede ser anomalías genéticas²³. El hecho de que las concentraciones de FAP estén elevadas en las mujeres con parto pretérmino podría indicar un posible proceso patogénico común subyacente involucrado en estas asociaciones.

Se concluye que las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina placentaria son útiles en la predicción de parto pretérmino.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Borg F, Gravino G, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. Prediction of preterm birth. *Minerva Ginecol.* 2013;65:345–60.
2. Jansen PW, Tiemeier H, Verhulst FC, Burdorf A, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Employment status and the risk of pregnancy complications: the Generation R Study. *Occup Environ Med.* 2010;67:387–94.
3. Karl S, Li Wai Suen CS, Unger HW, Ome-Kaius M, Mola G, White L, et al. Preterm or not - an evaluation of estimates of gestational age in a cohort of women from rural papua new Guinea. *PLoS One.* 2015;10:e0124286.
4. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:738–45.
5. Foster C, Shennan AH. Fetal fibronectin as a biomarker of preterm labor: a review of the literature and advances in its clinical use. *Biomark Med.* 2014;8:471–84.
6. Bashiri A, Katz O, Maor E, Sheiner E, Pack I, Mazor M. Positive placental staining for alkaline phosphatase corresponding with extreme elevation of serum alkaline phosphatase during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275:211–4.
7. Ferianec V, Linhartová L. Extreme elevation of placental alkaline phosphatase as a marker of preterm delivery, placental insufficiency and low birth weight. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:154–7.
8. Chan RL. Biochemical markers of spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *Biomed Res Int.* 2014;2014:164081.
9. Eriksson HJ, Wijngaard M, Hinrichs WL, Frijlink HW, Somsen GW, de Jong GJ. Potential of capillary electrophoresis for the monitoring of the stability of placental alkaline phosphatase. *J Pharm Biomed Anal.* 2003;31:351–7.
10. Shane JM, Suzuki K. Placental alkaline phosphatase: a review and re-evaluation of its applicability in monitoring fetoplacental function. *Obstet Gynecol Surv.* 1974;29:97–105.
11. Okpere E, Okorodudu A, Gbinigie O. Observations on the alkaline phosphatase isoenzyme distribution in maternal and amniotic fluid compartments in Nigerian parturients. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1988;15(1-2):53–5.
12. Vílchez-Aguilera J, Avilés-Plaza F, Martínez-Lage Sánchez J, Martínez-Hernández P, Parra-Pallarés S. Isoenzima de fosfatasa alcalina placentar-like, importancia clínica como marcador en tumores de tipo germinal. *Rev Lab Clin.* 2012;5:44–8.
13. Baschat AA, Harman CR, Farid G, Chodirker BN, Evans JA. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstet Gynecol.* 2002;99:531–6.
14. Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Best RG. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:181–6.
15. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2003;27:185–93.
16. Aliyu IS, Isah HS, Afonja OA. Reference interval of serum heat-stable alkaline phosphatase activity in pregnant women in Zaria. *Niger Postgrad Med J.* 2006;13:31–4.
17. Sembaj A, Carriazo C, Moreno Barral J. Placental alkaline phosphatase of high molecular weight in plasma of pregnant women in the last trimester of gestation. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2000;57:115–9.
18. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ, Iams JD, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:990–6.
19. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:1189–99.
20. 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.
21. Herrera EA, Krause B, Ebersperger G, Reyes RV, Casanello P, Parra-Cordero M, et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol.* 2014;5:149.
22. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:918–49.
23. Celik H, Tosun M, Cetinkaya MB, Bektab A, Malatyalıyödu E. Markedly elevated serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:705–7.