

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS  
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ALFA-FETOPROTEÍNA SÉRICA MATERNA Y MALFORMACIONES  
CONGÉNITAS EN VILLA CLARA.

Por:

Dra. María Aimée Vila Bormey<sup>1</sup>, Dra. Manuela Herrera Martínez<sup>2</sup>, Dra. Norys García Rodríguez<sup>3</sup> y  
Dra. Ana Rojas Guzmán<sup>4</sup>

1. Especialista de I Grado en Embriología Médica. Asistente. ISCM-VC.
2. Especialista de II Grado en Genética Médica. Profesora Auxiliar. ISCM-VC.
3. Especialista de II Grado en Radiología. Profesora Auxiliar. ISCM-VC.
4. Especialista de I Grado en Radiología. Asistente. ISCM-VC.

**Resumen**

Se evaluó retrospectivamente el comportamiento de los valores de alfa-fetoproteína sérica materna en 1137 malformaciones congénitas que se registraron en el Hospital Ginecoobstétrico de Santa Clara entre 1985 y 1998, con el objetivo de comprobar las asociaciones descritas entre este marcador y las malformaciones congénitas. Para tal efecto se constituyeron 11 grupos según los diferentes aparatos o sistemas de órganos afectados, y se compararon con una muestra control de 716 niños sanos, nacidos a término y con peso adecuado en el mismo hospital. Se empleó el paquete estadístico SPSS para el cálculo de las medias, desviación estándar y coeficiente de variación en malformados y controles; y para comparar la distribución de valores de alfa-feto proteína sérica materna en unos y otros mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se corroboró que los valores medios de este marcador estuvieron muy significativamente elevados respecto a los controles, y con una distribución de valores altos de modo muy altamente significativo en los casos de anencefalia, espina bífida, encefalocele, gastrosquisis, onfalocele y malformados múltiples; en los casos de atresias intestinales se elevó la media, con probabilidad estadística de significación. Se obtuvo un valor medio significativamente elevado en casos de hidrocefalia aislada y se comprobó la tendencia del síndrome de Down a generar valores bajos de este marcador, con significación estadística. Otras malformaciones congénitas incluidas en el estudio no modificaron el comportamiento de los valores de alfa-fetoproteína sérica materna.

**Descriptores DeCS:**

ALFA FETOPROTEINAS/uso diagnóstico  
ANOMALIAS/diagnóstico  
DIAGNOSTICO PRENATAL

**Subject headings:**

ALPHA FETOPROTEINS/diagnostic use  
ABNORMALITIES/diagnosis  
PRENATAL DIAGNOSIS

**Introducción**

Uno de los mayores problemas de la salud perinatal es la prevención de las malformaciones congénitas, las cuales afectan entre 2 y 3 % de los recién nacidos y constituyen la principal causa de muerte en 1 de cada 4 recién nacidos fallecidos<sup>1</sup>.

El diagnóstico fetal temprano de malformaciones congénitas se basa, entre otros aspectos, en el estudio de los valores de alfa-fetoproteína sérica materna (AFP-SM), sola o en combinación con otros marcadores biológicos como: Gonadotropina coriónica humana (HCG) y estriol no conjugado (U3), lo que constituye un estudio de triple prueba, del cual se ha planteado que tiene una eficacia superior respecto al uso aislado de uno de ellos; también se emplea la cuantificación de la proteína placentaria asociada al embarazo<sup>2</sup>.

El empleo de estos marcadores ha demostrado tener valor en el pesquiasaje de cromosopatías, en las cuales generalmente se obtienen valores bajos<sup>3-5</sup>, y ciertas anomalías morfológicas en los fetos, como defectos del tubo neural embrionario<sup>6,7</sup> y de pared anterior<sup>8</sup>, casos en los que los valores tienden a ser altos. Se han postulado otras muchas asociaciones de los altos valores de AFP-SM, como a: Síndrome de Beckwith Wideman<sup>9</sup>, infarto de cara materna placentaria<sup>10</sup>, hepatocarcinoma<sup>11</sup> y tumores que derivan del saco vitelino<sup>12</sup>. Se han informado valores bajos en el síndrome de Zellweger, asociado a un aumento de la translucencia nucal<sup>13</sup>, y algunos estudios recomiendan actualmente el uso sistemático de este marcador en todos los niños con ataxia persistente, al considerar que existe relación entre la AFP y la entidad conocida como ataxia telangiectasia<sup>14</sup>. Otras situaciones, como gemelaridad, óbito fetal, error de cálculo, amenaza de aborto, dismadurez e insuficiencia placentaria, mola y coriocarcinoma, pueden alterar también el resultado de esta proteína en suero materno.

En algunos adultos normales pueden encontrarse niveles altos de AFP en suero, sin que esté presente ninguna de las situaciones antes mencionadas. Una mutación de G a A en la posición -119 hacia la región 5'P no transcrita del gen de la AFP en la región del promotor, sería la causa de la expresión persistente del gen de la AFP (Mc Vey et al, 1993 y Weatherall y col 1995).

Comprobar en nuestro medio y con una muestra representativa, las asociaciones clásicamente descritas entre los valores alterados de AFP-SM en el segundo trimestre del embarazo y algunas malformaciones congénitas, así como describir su comportamiento en un grupo diverso de malformaciones con las cuales no existe una clara relación, constituyen los objetivos del presente estudio.

## ***Métodos***

La muestra objeto de estudio estuvo formada por 1137 malformados que nacieron vivos, muertos o producto de interrupción de la gestación por causa genética, entre 1985 y 1998, en el Hospital Ginecoobstétrico de Santa Clara, y de los cuales se conoce el resultado de su primera AFP-SM. La muestra control la conformaron 716 niños sanos nacidos a término y con peso adecuado en el propio hospital y período de tiempo. El dato primario para este estudio (resultado de la primera cuantificación de AFP-SM) fue obtenido de los libros de registro de la consulta de genética del Hospital Materno de Santa Clara y recopilado en una base de datos confeccionada al efecto; para su procesamiento se empleó el paquete estadístico SPSS, y se realizó el cálculo de los estadígrafos media, desviación estándar y coeficiente de variación de los valores de AFP-SM; asimismo, se procedió a comparar el comportamiento de los valores de AFP-SM en las malformaciones congénitas respecto a los controles mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para este análisis los malformados se agruparon, siempre que esto fue posible, según los diferentes aparatos o sistemas de órganos afectados, y quedaron constituidos 11 grupos que aparecen en la tabla 1, de los cuales se presentan y discuten los resultados significativos.

## ***Resultados***

Las malformaciones del SNC constituyeron el grupo mayoritario de nuestro estudio: 330 casos (29 %), seguidas en orden de frecuencia por las cromosopatías (19,43 %), el grupo de misceláneas (13,72 %) y las malformaciones urogenitales (12,48 %) (tabla 1).

Tabla 1 Distribución de malformados por grupos.

Malformaciones por sistemas	No	%	
Sistema Nervioso Central	330	29,02	Entre las malformaciones del SNC, la anencefalia, espina bífida e hidrocefalia resultaron las más frecuentes (tabla 2). Las medias de AFP-SM obtenidas en los defectos del tubo neural embrionario (DTN): anencefalías, espinas bífidas y encefalocelos, fueron mayores de 2 MM (tabla 2), y difieren de modo muy altamente significativo con los controles, según la prueba estadística aplicada. En las
Digestivo y pared anterior	69	6,06	
Cardiovascular	83	7,29	
Urogenital	142	12,48	
Síndrome de Down y otras cromosomopatías	129	19,43	
Labio leporino ± paladar hendido	40	3,51	
Hidrops fetalís	20	1,75	
Displasias óseas	14	1,23	
Multimalformados	109	9,58	
Malformaciones menores	46	4,24	
Misceláneas	156	13,72	
TOTAL	1137	100,0	

hidrocefalias se encontró una diferencia significativa respecto a los controles en la distribución de valores, aunque la media calculada clasifica como normal.

Tabla 2 Alfa-fetoproteína sérica materna y malformaciones del sistema nervioso central.

Malformación	No.	X	DS	Estadística	P
Anencefalia	150	3,97	1,61	- 12,14	0,000***
Espina bífida	101	2,77	1,56	- 8,91	0,000***
Encefalocele	15	2,43	1,53	- 4,09	0,000***
Hidrocefalia	53	1,57	1,40	- 3,02	0,002**
Holoprocencefalia	3	1,03	0	- 1,31	0,188
Otras	8	0,74	0,38	- 1,12	0,261
Controles	716	1,06	0,68		

Entre las malformaciones del sistema digestivo (tabla 3) encontramos que los embarazos con fetos que presentaban onfalocelos y gastrosquisis tuvieron medias superiores a 2 MM (2,32 y 4,40 MM respectivamente), y la media de la gastrosquisis fue la más alta de éste y todos los grupos estudiados; ambos grupos difieren de modo muy altamente significativo respecto a los controles. En las atresias intestinales se obtuvo una media superior a la de los controles, pero que clasifica como normal, y una distribución de valores altos que difiere con probabilidad estadística de significación respecto a los controles; no se obtuvo igual resultado en las atresias de localización esofágica, en las cuales no existieron diferencias en el comportamiento respecto a los controles.

Tabla 3 Alfa-fetoproteína sérica materna y malformaciones digestivas y de pared anterior del cuerpo.

Malformación	No	X	DS	Estadística	p
Atresia esofágica	15	0,92	0,71	- 0,14	0,886
Atresia intestinal	10	1,58	0,79	- 1,40	0,059
Onfalocele	15	2,32	1,92	- 0,81	0,001**
Gastrosquisis	17	4,40	0,80	- 0,49	0,000***
Hernia diafragmática	12	0,79	0,60	- 0,38	0,698
Controles	716	1,06	0,68		

En el estudio del síndrome de Down (tabla 4) obtuvimos una media inferior a la de los controles, aunque catalogada como normal, y diferencias significativas en la distribución de valores hacia los rangos bajos; para las restantes cromosomopatías, la media calculada y la distribución de valores no difieren respecto a los controles.

Tabla 4 Alfa-fetoproteína sérica materna en cromosomopatías y síndrome de Down.

Cromosomopatía	No	X	DS	Estadística	P
Síndrome de Down	92	0,84	0,67	- 0,06	0,020*
Otras cromosomopatías	37	1,31	1,33	1,283	0,205

En nuestra casuística hubo 109 productos multimalformados, para 9,58 % del total de casos, con un valor medio de AFP-SM igual a 1,84 MM (tabla 5); esto difiere de la media en los controles, y según la prueba estadística aplicada, difieren también en la distribución de valores altos de modo muy altamente significativo.

Tabla 5 Alfa-fetoproteína sérica materna en multimalformados.

	No	X	DS	Estadística	p
Multimalformados	109	1,84	1,56	- 4,45	0,000***
Controles	716	1,06	0,68		

En los restantes grupos de malformaciones congénitas: cardiopatías, malformaciones urogenitales, displasias óseas, labio leporino con paladar hendido o sin él, hidrops fetalis, malformaciones menores y un pequeño grupo de malformaciones diversas, entre las que se cuentan defectos reductivos de miembros, enfermedad adenomatoide quística del pulmón, quiste uracal etc, no encontramos diferencias en el comportamiento de la AFP-SM respecto a los controles.

## Discusión

Entre las malformaciones del SNC que tuvieron la mayor prevalencia en este estudio, están las que se consideran DTNs: anencefalia, espina bífida y encefalocele, de los que se calcula nacen en el mundo anualmente 400 000 niños<sup>15</sup>; no resulta significativo el predominio de las anencefalías en nuestra casuística, ya que ellas constituyen, por sí solas, el 50 % de los DTN<sup>6</sup>. El comportamiento homogéneo de los resultados de AFP-SM en estos casos se relaciona obviamente con su origen embriológico y el mecanismo patogénico por el cual todos ellos elevan la AFP. En los DTN abiertos, el ectodermo embrionario no llega a cubrir la superficie, es decir, existe un defecto de epidermización, y se establece el libre contacto del tejido nervioso con el fluido amniótico, lo que permite la difusión de la AFP; en otros casos, la piel que cubre el defecto es extremadamente fina, y facilita igualmente un anormal paso de esta proteína fetal<sup>6,7</sup>. En tales casos, el incremento en líquido es seguido por otro en suero materno, donde se diagnostica igual elevación; esto confirma el valor predictivo de la AFP en estas malformaciones, ampliamente informado en la bibliografía. Un resultado no esperado lo constituye el obtenido en las hidrocefalias, en las cuales se han informado valores altos de AFP en casos asociados a lesiones abiertas del canal medular, pero no en casos aislados, aunque se conoce que la AFP se filtra por los plexos coroideos y se le encuentra normalmente en el LCR; cabría esperar entonces una elevación de su concentración en este compartimiento fetal.

Los altos valores de AFP-SM obtenidos en onfalocelos y gastrosquisis coinciden ampliamente con lo informado en la bibliografía: Douglas 1977, Broca 1979, Milunsky 1980, Bonilla-Mussoles 1982, ya que en ambos defectos la ausencia de piel cobertora permite la salida de la AFP al líquido amniótico y su mayor concentración en éste, y más tarde al suero materno, lo que explica los incrementos significativos de este marcador. El resultado obtenido en casos de atresias intestinales es explicable, dado que en ellas, según su localización, el líquido amniótico no puede ser normalmente absorbido a nivel de las vellosidades intestinales, pues se obstaculiza su paso hasta ellas y se incrementa patológicamente, ocasionando un polihidramnios; se concentra en él la AFP y la misma puede tener entonces mayor difusión transamniótica y elevarse en el suero materno. Ello explica esta tendencia informada<sup>6-8</sup> y confirmada en este estudio. El hecho de que en las atresias esofágicas no se obtuviera igual resultado, aunque contradictorio, pudiera deberse a que muchas de ellas no cursan con polihidramnios, dado que se asocian a fístulas a la tráquea.

Desde los trabajos iniciales de Merkatz (1984) hasta la fecha, se ha hallado asociación entre los bajos valores de AFP-SM en el segundo trimestre y las cromosomopatías, especialmente el síndrome de Down<sup>2-7</sup>, aunque no está clara la razón por la cual se produce tal asociación; muchas veces las aneuploidías traen como resultado un CIUR que pudiera conducir a una producción baja de AFP y también a un producto de bajo peso. El resultado que se presenta en otras cromosomopatías se explica por el hecho de que en este grupo se incluyen casos con síndrome de Turner, trisomías 8,13 y 18, aberraciones estructurales entre otras, y algunas de estas alteraciones, como el síndrome de Turner y las trisomías 8, cursan con elevación de los niveles de AFP-SM<sup>15</sup>; entre las monosomías del X, tal incremento del marcador se debe a una mayor filtración de esta proteína a través de los sacos cargados de líquido existente en la región cervical de las pacientes afectadas.

La condición del malformado múltiple denota la coincidencia en el producto de dos o más malformaciones mayores independientes, dos o más malformaciones menores, o una malformación mayor y una o más malformaciones menores. Estas asociaciones son bastante frecuentes y suelen ser causa de valores incrementados de AFP-SM, según se ha informado: Lau y Linkins (1976), Lau (1977), Kleijer (1978), Milinsky (1980), Ramírez (1981), Bonilla-Mussoles (1982) entre otros; esto coincide con nuestros resultados (tabla 5), lo cual, se explica ya que entre los defectos posibles en tales asociaciones se cuentan aquellos que discutimos anteriormente, y que tienen una clara relación patogénica con dichos incrementos.

En los restantes grupos de malformaciones congénitas no encontramos que la AFP-SM tenga un valor predictivo en su comportamiento, y los mismos no difieren en la distribución de valores respecto a los controles.

### **Summary**

The behavior of the values of maternal serum alpha-phetoprotein was assessed retrospectively in 1137 congenital malformations registered at Santa Clara's Ginecoobstetric Hospital between 1985 and 1998. This was aimed at proving associations described between this marker and congenital malformations. Eleven groups were created according to the different apparatus or organ system affected and they were compared with a control sample of 716 healthy newborns, at term and with an adequate weight from the same hospital. Statistical pax SPSS was used to calculate the means, the standard deviation and the coefficient of variation in control and malformed patients. It was also used to compare the distribution of values of maternal serum alpha-phetoprotein in both by means of Mann-Whitney non-parametric test. It was proved that mean values of this marker were very high compared to those of controls, and with a distribution of high values very significant in cases of anencephalia, bifid spine, encephalocele, gastroschisis, onphalocele and multiple malformed. In cases of intestinal atresia the mean was higher with a significant statistic probability. A significantly mean value was obtained in cases of isolated hydrocephalia and it was proved the tendency of Down syndrome to generate low values of this marker, with statistical significance. Other congenital malformations included in the study did not modify the behavior of values of maternal alpha-protein.

### **Referencias bibliográficas**

1. Muller RF, Young IA. Genética médica de A.E.H. Emery. 10<sup>a</sup> ed. Madrid: Marbán; 2001.
2. Braun DR. Triple test; 1999. URL disponible en:  
<http://www.latina.obgyn.net/sp/articles/Noviembre99/triple%20test.htm>
3. Egan JF, Benn P, Borgida AF, Rodie JF. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974-1997. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):979-85.
4. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical marker. *Prenat Diagn* 2000;20(8):652-6.
5. Benn PA, Leo MV, Rodis JF, Beazoglou T, Collins R, Horne D. Maternal serum screening for fetal trisomy 18. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):707-11.
6. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 6<sup>a</sup> ed. México: Interamericana Mc Graw-Hill; 1999.
7. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 2<sup>a</sup> ed. Barcelona: Ediciones Harcourt Brace; 2000.
8. Carroll SG, Kuo PY, Kyle PM, Scothill PW. Fetal protein loss in gastroschisis an explanation of associated morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1297-301.
9. Everman DB, Shurman C, Dzolganovski B, Oriordan MA, Weksberg R, Robin NH. Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith-Wildemann syndrome. *J Pediatr* 2000;137(1):123-7.
10. Gorbe E, Rigo J, Maeron T, Kohalmi B, Csabay L, Csap Z. Maternal floor infarct simultaneous manifestation of intrauterine fetal retardation and high maternal AFP level. *Z Geburtshife Neonatol* 1999;203(5):218-20.
11. Entezami M, Hardt W, Ebert A, Runkel S, Becker R. Hepatocelular carcinoma as a rare cause of excessive rise in alpha fetoprotein. *Zentralbl Gynakol* 1999;121(10):503-5.
12. Ohama K, Nagase H, Ogino K, Tsuchida K, Tanaka M, Kubo M. AFP levels in normal children. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7(5):267-9.
13. De Graff IM, Pajkrt E, Keess M, Leschot NJ, Bilardo CM. Enlarged nuchal translucency and low serum protein concentrations as a possible marker for Zelweger syndrome. *Ultrasund Obstet Gynecol* 1999;13(4):268-70.
14. Sellers López F. Diagnóstico precoz de los defectos del tubo neural; 2000. URL disponible en:  
<http://www.terra.es/personal/avesbi/Articles/SELLERS.html>
15. Miller R, Stephan MJ, Hume RF, Walker WO, Kelly P, Calhoun BC, et al. Extreme elevation of maternal serum alpha fetoprotein associated with trisomy 8 in live born. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(2):120-2.