



Especificidad de marcadores bioquímicos del segundo trimestre de embarazo

Roberto Salazar López,* Ana Lidia Ibarra Gallardo,** Manuel Iduma Meléndrez,***
Rosario Leyva Bojórquez****

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Antecedentes: en el segundo trimestre del embarazo, la mediana de las concentraciones séricas maternas de α -fetoproteína, estriol no conjugado, fracción β e inhibina A en embarazos con trisomía 21 difieren de las concentraciones normales y pueden usarse en la selección de pacientes de alto riesgo.

Objetivo: evaluar la especificidad de diferentes formas de asociación de marcadores bioquímicos del segundo trimestre en un grupo de embarazadas sanas y determinar las concentraciones de bajo riesgo.

Pacientes y método: se realizó un estudio aleatorio, transversal, con 363 embarazadas que se sometieron al diagnóstico prenatal, para evaluar la especificidad de diferentes combinaciones de marcadores bioquímicos. Las tasas de detección de síndrome de Down y defecto de apertura del tubo neural se definieron como el porcentaje de embarazos con pruebas de detección de verdaderos negativos y falsos positivos.

Resultados: la fracción β total tuvo diferencias en las semanas 13 y 14, con 70% de casos entre 23 mil y 70 mil ng/dL y 1.38% de falsos positivos; la α -fetoproteína fluctuó entre 22 y 30 ng/dL, con 5.2% de falsos positivos; el estriol conjugado aumentó durante el segundo trimestre entre 1.2 y 2.2 ng/dL, con 6.3% de falsos positivos, y la inhibina A aumentó, con 70% de casos entre 125 y 486.5 ng/dL y 10.4% de falsos positivos.

Conclusiones: la combinación de marcadores con mayor especificidad fue la IV, que incluyó α -fetoproteína, estriol no conjugado y fracción β . En forma aislada, demostró mayor especificidad la α -fetoproteína.

Palabras clave: tamizaje, especificidad, marcadores bioquímicos.

ABSTRACT

Background: During the second trimester of 21 trisomy pregnancies, median of maternal serum concentrations of alpha-fetoprotein, not conjugated estriol, beta fraction, and inhibin A differ from normal values, and it can be used to select high risk patients.

Objective: To evaluate specificity of different forms of second trimester biochemical markers association in a group of healthy pregnant women and determine levels considered as low risk.

Patients and methods: Random and cross-sectional study in 363 pregnant women with prenatal diagnosis to evaluate specificity of different combinations of biochemical markers. Down's syndrome and defects of neural tube rates of detection were defined as the percentage of pregnancies with tests of detection of true negatives and false positives.

Results: Total beta fraction has differences during weeks 13 to 14, with 70% of cases between 23,000 to 70,000 units, with 1.38% of false positives; alpha-fetoprotein fluctuated between 22 to 30 units, with 5.2% of false positives; conjugated estriol increases between 1.2 to 2.2 units during 2nd quarterly, with 6.3% of false positives; and inhibin has an increase, with 70% of cases located between 125 to 486.5 units, with 10.44% of false positives.

Conclusions: Marker formula with greater specificity was type IV, included alpha-fetoprotein, not conjugated estriol and beta fraction. In the isolated form, alpha-fetoprotein marker demonstrates greater specificity.

Key words: Prenatal screening, specificity, biochemical marker.

RÉSUMÉ

Antécédents: dans le second trimestre de la grossesse, la moyenne des concentrations sériques maternelles d'alpha foeto-protéine, oestriol non-conjugué, fraction beta et inhibine A dans des grossesses avec trisomie 21, divergent des concentrations normales et peuvent s'employer dans la sélection des patientes à haut risque.

Objectif: évaluer la spécificité de différentes formes d'association de marqueurs biochimiques du second trimestre dans un groupe de femmes enceintes saines et déterminer les concentrations de faible risque.

Patients et méthode: on a réalisé une étude aléatoire, transversale, avec 363 femmes enceintes qui se sont soumises au diagnostic prénatal, pour évaluer la spécificité de différentes combinaisons de marqueurs biochimiques. Les taux de détection du syndrome de Down et défaut d'ouverture du tube neural ont été définis comme le pourcentage de grossesses avec tests de détection de vrais négatifs et faux positifs.

Résultats: la fraction beta totale a eu des différences dans les semaines 13 et 14, avec 70% de cas entre 23000 et 70000 ng/dL et 1.38% de faux positifs; l'alpha foeto-protéine a fluctué entre 22 et 30 ng/dL avec 5.2% de faux positifs; l'oestriol conjugué a augmenté pendant le second trimestre entre 1.2 et 2.2 ng/dL avec 6.3% de faux positifs et l'inhibine A a augmenté avec 70% de cas entre 125 et 486.5 ng/dL et 10.4% de faux positifs.

Conclusions: la combinaison de marqueurs avec majeure spécificité a été la IV, qui a inclus alpha foeto-protéine, oestriol non conjugué et fraction beta. De forme isolée l'alpha foeto-protéine a montré majeure spécificité.

Mots-clés: tamisage, spécificité, marqueurs biochimiques.

RESUMO

Antecedentes: no segundo trimestre da gravidez, a média das concentrações séricas maternas de alfa-fetoproteína, estriol não conjugado fração beta e inibida A em gravidezes com trissomia 21 diferem das concentrações normais e podem se usar na seleção de pacientes de alto risco.

Objetivo: avaliar a especificidade de diferentes formas de associação de marcadores bioquímicos do segundo trimestre num grupo de grávidas saudáveis e determinar as concentrações de baixo risco.

Pacientes e método: realizou-se um estudo aleatório, transversal, com 363 grávidas que se submeteram ao diagnóstico pré-natal, para avaliar a especificidade de diferentes combinações de marcadores bioquímicos. As taxas de detecção de síndrome de Down e defeito de abertura do tubo neural definiram-se como a porcentagem de gravidezes com provas de detecção de verdadeiros negativos e falsos positivos.

Resultados: a fração beta total teve diferenças nas semanas 13 e 14, com 70% de casos entre 23 mil e 70 mil ng/dL e 1,38% de falsos positivos; a alfa-fetoproteína flutuou entre 22 e 30 ng/dL, com 5,2% de falsos positivos; o estradiol conjugado aumentou durante o segundo trimestre entre 1,2 e 2,2 ng/dL, com 6,3% de falsos positivos e a inibina A aumentou com 70% de casos entre 125 e 486,5 ng/dL e 10,4% de falsos positivos.

Conclusões: a combinação de marcadores com maior especificidade foi a IV, que incluiu alfa-fetoproteína, estradiol não conjugado e fração beta. Em forma isolada, demonstrou maior especificidade a alfa-fetoproteína.

Palavras chave: tamizagem, especificidade, marcadores bioquímicos.

El primer método de tamizaje para el síndrome de Down se aplicó en el decenio de los años setenta; se basaba en la asociación con la edad materna avanzada. En consecuencia, la amniocentesis se ofreció inicialmente sólo a las mujeres con una edad mínima de 40 años. Este punto de corte ha disminuido recientemente hasta los 35 años.¹

Utilizando como punto de corte los 38 años de edad, 5% de la población se considera como de alto riesgo, pero sólo representa 30% del total de nacidos con síndrome de Down.¹

A finales de los años ochenta, se introdujo un nuevo método de tamizaje que consideraba no sólo la edad de la madre, sino también la concentración de varios productos fetoplacentarios en la circulación materna. En el segundo trimestre del embarazo, la mediana de las concentraciones séricas maternas de α -fetoproteína (α -FP), estriol no conjugado (E-3), fracción β (β -hCG, tanto en su forma total como la fracción β libre) e inhibina A en embarazos con trisomía 21 difiere lo suficiente de los valores normales; esto permite el uso de combinaciones de algunas o todas esas sustancias para determinar un grupo de alto riesgo.²

Este método de selección es más efectivo que el que toma en cuenta únicamente la edad materna, y puede identificar hasta 70% de los fetos con ese trastorno.²

Métodos similares se han utilizado para calcular los riesgos de otras anomalías cromosómicas y defectos

* Ginecoobstetra, Centro Médico del Noroeste.

** Ginecoobstetra, Hospital Integral de la Mujer.

*** Ginecoobstetra, Hospital Ignacio Chávez.

**** Anestesiólogo, Hospital General del Estado.

Correspondencia: Dr. Roberto Salazar López. Paseo Río San Miguel esquina con Reforma núm. 49, colonia Proyecto Río Sonora, Hermosillo, Sonora, México. Tel. y fax: 01 6622-17-1767. E-mail: drsalazar@hotmail.com

Recibido: julio, 2007. Aceptado: septiembre, 2007.

Este artículo debe citarse como: Salazar LR, Ibarra GAL, Iduma MM, Leyva BR. Especificidad de marcadores bioquímicos del segundo trimestre de embarazo. Ginecol Obstet Mex 2007;75(10):608-14.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

físicos estructurales, en especial los defectos de apertura del tubo neural (DATN).³

En los últimos años ha crecido el interés por lograr un mejor diagnóstico del producto desde las primeras semanas de embarazo, para lo cual se han establecido diferentes marcadores bioquímicos y sonográficos para el primero y segundo trimestres.

Es lógico que el contar con medios diagnósticos no invasores, bioquímicos o por imagen ofrece mayor seguridad a las embarazadas en la identificación oportuna de posibles anormalidades en el producto.¹

El presente artículo tiene el propósito de mostrar la especificidad de diferentes formas de asociación de los marcadores bioquímicos, para el tamizaje masivo de alteraciones cromosómicas y malformaciones estructurales, utilizando muestras de suero materno, las concentraciones consideradas dentro de la normalidad y las características biológicas de las mujeres mexicanas.⁴

OBJETIVOS

Evaluar la especificidad, con diferentes formas de asociación, de los marcadores bioquímicos del segundo trimestre de embarazo en un grupo de pacientes sanas, con recién nacidos sanos, seleccionadas al azar. Además, establecer los límites de bajo riesgo o normalidad y las características biológicas de las mujeres mexicanas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio aleatorio, transversal, con el propósito de evaluar la especificidad de diferentes formas de agrupamiento de marcadores bioquímicos de diagnóstico prenatal del segundo trimestre en embarazadas cuyo producto no tuviera anormalidades.

De un total de 500 pacientes, se seleccionaron 363 atendidas en la Clínica del Noroeste, quienes se sometieron a un diagnóstico prenatal, entre septiembre de 2001 y agosto de 2005.

El tamizaje se basó en la utilización de marcadores únicos, dobles, triples y cuádruples del segundo trimestre con α -fetoproteína, estriol no conjugado, inhibina-A y fracción β total, entre las semanas 13 y 16 de embarazo.

La α -fetoproteína se determinó con reactivos de COBAS, usando la técnica de electroquimioluminiscencia, con un coeficiente de variación entre 2.5 y 3.8%. La β -hCG total se estimó con reactivos de la misma marca y con la misma técnica, con un coeficiente de variación entre 2.6 y 4.6%. El estriol no conjugado se midió con el aparato Immulite® y la técnica de electroquimioluminiscencia, con un coeficiente de variación entre 5.5 y 12.3%. La inhibina A fue determinada en Speciality Laboratories (Valencia, CA).

Los valores de los marcadores prenatales se expresaron en múltiplos de la mediana (MoM) para embarazos únicos de la misma edad gestacional. El estudio de los marcadores se realizó en función del promedio de los múltiplos de la mediana de cada grupo por edad gestacional. Para esto se utilizó la siguiente fórmula: múltiplos de la mediana = promedio [concentración de la paciente/valor de la mediana del grupo por edad gestacional].

Se excluyeron los embarazos múltiples, debido a que pueden influir en las concentraciones de los marcadores prenatales.

De los registros obstétricos se obtuvo información sobre el embarazo, peso materno, edad gestacional al momento de la toma de muestras y malformaciones fetales congénitas descubiertas pre y posnatalmente.

Las tasas de detección de síndrome de Down y defectos de apertura del tubo neural se definieron como el porcentaje de embarazos con pruebas de detección positivas y los falsos positivos. Las tasas de detección de síndrome de Down y los falsos positivos se compararon con la especificidad del marcador.

En las pruebas triples y cuádruples, las pacientes clasificadas con riesgo debían tener concentraciones anormales de al menos un marcador.

Las concentraciones séricas consideradas puntos de corte para el riesgo prenatal fueron: para inhibina A, más de 1.2 MoM; α -FP, menor a 0.5 MoM;¹ β -hCG, mayor a 1.5 MoM, y para estriol no conjugado, menor a 0.5 MoM.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias simples para las variables nominales y medidas de tendencia central y de dispersión de las variables numéricas. En cuanto a la metodología estadística, se utilizó la prueba de la χ^2 para comparar las proporciones de las matrices

de detección y el estadístico de la prueba de la *t* de Student para comparar los valores de cada marcador, con un valor estadístico significativo *p* menor a 0.05. Se usó el paquete estadístico SPSS-10.⁵

RESULTADOS

Se identificaron cinco grupos de asociación de marcadores bioquímicos, con una edad promedio de 32.3 ± 5.1 años ($M \pm DE$), en un rango entre 19 y 40 años, con una media de peso de 69.2 ± 12 kg.

Los tipos de asociaciones de marcadores están representados por la α -fetoproteína, inhibina-A, estriol no conjugado y fracción β total, en un total de 363 casos (cuadro 1).

Cuadro 1. Tipos de marcadores y frecuencia

Tipo	Marcadores	Frec.	%
I	α -FP	146	40.2
II	α -FP + Inhibina A	29	8.0
III	α -FP + Inhibina A + E-3	24	6.6
IV	α -FP + E-3 + β hCG	64	17.6
V	α -FP + Inhibina A + E-3 + β hCG	100	27.5
		363	100.0

AFP: α -fetoproteína; E-3: estriol no conjugado; β -HGC: fracción β .

Se estudiaron de manera aislada los valores séricos de los marcadores para conocer las concentraciones establecidas para el estudio, expresados en MoM, y la mediana para cada edad gestacional en unidades séricas (ng/dL), para relacionar las unidades bioquímicas (ng/dL) en múltiplos de la mediana. Los valores expresados en MoM se utilizaron como variable de contraste con el punto de corte, con el fin de definir a las pacientes con riesgo.

Para la α -FP se encontró una media de 1.02 ± 0.04 múltiplos de la mediana. Las fluctuaciones entre semanas no fueron significativas ($\alpha = 0.05$) (cuadro 2).

El marcador bioquímico inhibina A tuvo una media de 1.00 ± 0.02 MoM. Hubo significancia entre los valores séricos por edad gestacional ($\alpha = 0.05$) (cuadro 3).

El marcador bioquímico estriol no conjugado tuvo una media de 1.12 ± 0.04 múltiplos de la mediana.

Cuadro 2. Concentraciones de α -FP por tipo de marcador y semana gestacional, expresadas en promedio de MoM y mediana (ng/dL)

Tipo	13	14	15
I	0.98 / 22	1.10 / 24	0.88 / 29
II	1.00 / 25.8	0.93 / 24.8	1.10 / 22.5
III	0.99 / 23	1.00 / 28	---
IV	0.97 / 30	0.95 / 28.5	1.14 / 21.5
V	0.98 / 23.4	1.09 / 23	1.16 / 23
Promedio	0.98 / 24.8	1.01 / 25.7	1.07 / 24

MoM: múltiplos de la mediana.

Cuadro 3. Concentraciones de inhibina A por grupo y semana gestacional, expresadas en promedio de MoM y mediana (ng/dL)

Tipo	13	14	15
I	---	---	---
II	0.70 / 165	0.90 / 456	0.89 / 486.5
IV	---	---	---
III	1.28 / 163	0.99 / 195.5	---
V	0.98 / 125.5	1.09 / 245	1.16 / 254
Promedio	0.98 / 151.1	0.99 / 298.8	1.02 / 368.8

Las concentraciones de este marcador fueron significativamente diferentes ($\alpha = 0.05$) entre la semana 13 y la 14 (cuadro 4).

Cuadro 4. Concentraciones de E-3 por grupo y semana gestacional, expresadas en promedio de MoM y mediana (ng/dL)

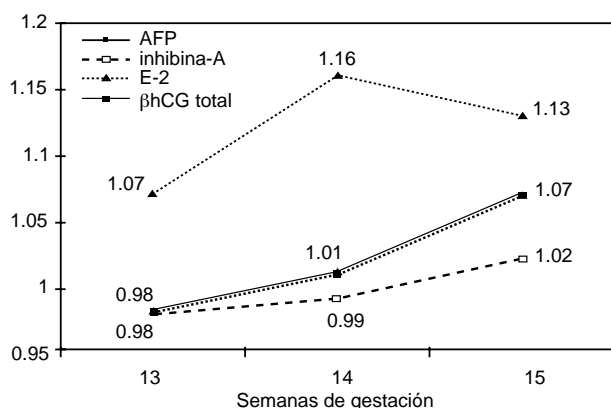
Tipo	13	14	15
I	---	---	---
II	---	---	---
III	1.02 / 1.41	1.00 / 1.98	---
IV	1.16 / 1.30	1.33 / 1.65	1.15 / 2.2
V	1.04 / 1.45	1.15 / 1.2	1.10 / 1.3
Promedio	1.07 / 1.4	1.16 / 1.6	1.13 / 1.8

Los valores promedio de β -hCG total se encontraron en 0.99 ± 0.49 múltiplos de la mediana. La distribución no fue significativa entre las semanas de gestación y las concentraciones promedio de este marcador (cuadro 5).

En la figura 1 se muestran las concentraciones de los marcadores bioquímicos analizados, expresados en múltiplos de la mediana por semana de gestación. Se compararon las concentraciones por semanas de gestación.

Cuadro 5. Concentraciones de β hCG total por grupo y semana gestacional, expresadas en promedio de MoM y mediana (ng/dL)

Tipo	13	14	15
I	---	---	---
II	0.70 / 23,028	0.90 / 78,870	0.90 / 69,738
III	---	---	---
IV	1.01 / 44,420	0.96 / 41,250	0.96 / 40,200
V	1.13 / 46,284	1.30 / 48,200	1.02 / 54,345
Promedio	0.98 / 37,910	1.01 / 56,106	1.07 / 54,761

**Figura 1.** Concentraciones promedio de marcadores por semana de gestación.

Se clasificó a las pacientes mediante el contraste de múltiplos de la mediana individuales contra el punto de corte establecido para cada marcador. El riesgo existía cuando al menos un marcador tenía concentraciones anormales. La especificidad de los marcadores se midió en porcentaje, lo que indicó la probabilidad de pacientes con anomalías ausentes y positivas en la prueba.

Los valores de especificidad de los diferentes tipos de marcadores se encontraron entre 59% del marcador cuádruple tipo V y 91.7% del marcador simple tipo I (cuadro 6).

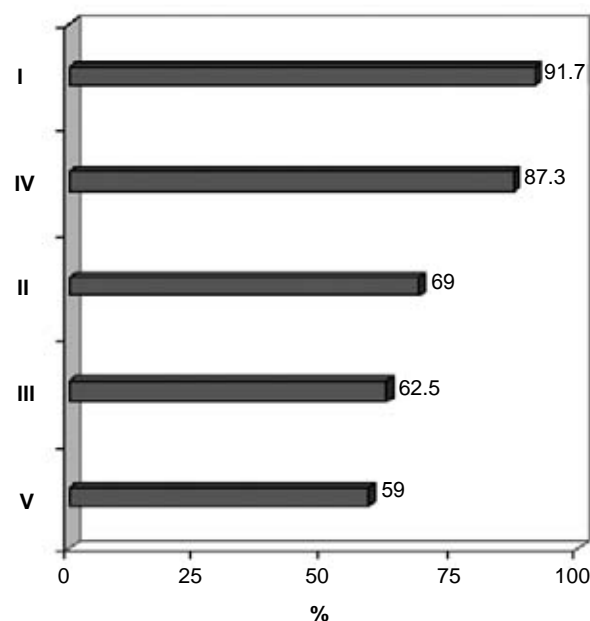
Los marcadores con mayor tasa de especificidad fueron los tipos I y IV (mayor a 80%) (figura 2).

Se compararon las tasas de falsos positivos y verdaderos negativos y se hallaron diferencias significativas entre los tipos de marcadores y sus proporciones. Los marcadores tipos I y IV tuvieron la mayor tasa de detección negativa (figura 3).

Cuadro 6. Tasa de falsos positivos (FP), verdaderos negativos (VN) y especificidad (E) por tipo de marcador

Tipo	FP	VN	E*
I	12 / 8.2%	133 / 91.0%	0.917
II	9 / 31.0%	20 / 68.9%	0.690
III	9 / 37.5%	15 / 62.5%	0.625
IV	8 / 12.5%	55 / 85.9%	0.873
V	41 / 41.0%	59 / 59.00%	0.590

*E = VN / VN+FP

**Figura 2.** Especificidad por tipo de marcador.

El propósito de este trabajo fue analizar la calidad del diagnóstico negativo (especificidad) para síndrome de Down y defectos de apertura del tubo neural de los diferentes tipos de asociación de marcadores, pero cabe mencionar que la relación entre la especificidad y la sensibilidad se expresa marcadamente: cuanto mayor sea la especificidad de un marcador, menor será la tasa de falsos positivos, y viceversa.

Al analizar aisladamente los marcadores, se encontró que la inhibina A y el estríol no conjugado tuvieron mayor prevalencia de falsos positivos (10.47 y 6.34%); el marcador con la menor cantidad de falsos positivos fue la fracción β total, con menos de 2% (cuadro 7).

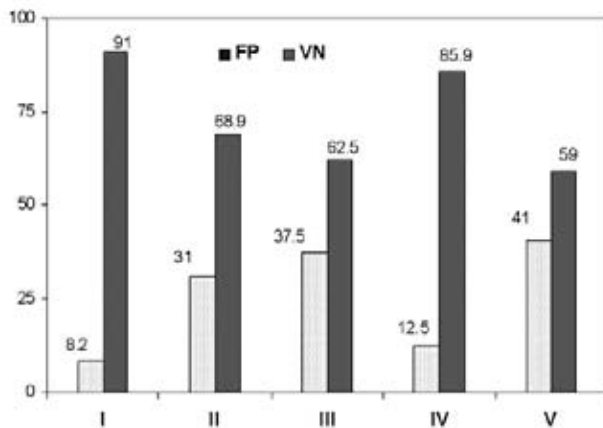


Figura 3. Tasas de falsos positivos (FP) y verdaderos negativos (VN) por tipo de marcador.

Cuadro 7. Número de falsos positivos por tipo de marcador

	I	II	III	IV	V	Total	%
βhCG T.	---	---	2	3	---	5	1.38
α-FP	12	1	1	3	2	19	5.23
E-3	---	5	---	3	15	23	6.34
Inhibina-A	---	5	7	---	26	38	10.47

DISCUSIÓN

El principio de autonomía es básico en medicina. Obliga al médico a obtener y poner en práctica las preferencias del paciente. Para esto, es importante que se le informe sobre todas las opciones diagnósticas disponibles y de sus márgenes de seguridad. La gran mayoría de las embarazadas prefieren el tamizaje en el primer trimestre; porque en el segundo trimestre, cuando el resultado es sospechoso, surge la necesidad de estudiar el cariotipo mediante una biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis, con los riesgos que implican estos métodos invasores. El uso de marcadores del segundo trimestre contribuye a disminuir el número de pacientes que deban someterse a estos procedimientos.⁶

Un modelo estadístico combinado de marcadores bioquímicos en suero materno para el segundo trimestre tiene mayor especificidad que un marcador aislado, aunque no se descarta la utilidad de cualquier marcador.⁷⁻⁹

Es importante precisar la edad gestacional por amenorrea y corroborarla por ultrasonido; asimismo, tener en cuenta las características clínicas que puedan alterar la interpretación de las concentraciones en múltiplos de la mediana, como son el embarazo múltiple o la diabetes.

En la evaluación de las características demográficas de este grupo de pacientes, no se descubrieron otros factores que modificaran los resultados de los marcadores como el peso y la edad.

En este trabajo se evaluaron los marcadores del segundo trimestre. Según Wold-Watt (1999), para la fracción β, el estriol no conjugado, la α-fetoproteína y la inhibina A en el segundo trimestre, se estimó que la tasa de detección de síndrome de Down podría ser de 94%, con una tasa de 5% de falsos positivos; esto coincide para la fracción β y la α-FP (tasa de falsos positivos de 1.38 y 5.23%, respectivamente), pero no para los otros marcadores (estriol no conjugado e inhibina A), según el análisis de los datos de este grupo de pacientes.³

CONCLUSIONES

La fórmula de marcadores con mayor especificidad fue la del tipo IV, que incluye la α-fetoproteína, el estriol no conjugado y la fracción β coriónica cuantitativa. El marcador en forma aislada que demostró más especificidad fue la α-FP.

El marcador fracción β total mostró un incremento y una meseta de sus concentraciones entre las semanas 13 y 14, pues 70% de los casos estaba entre 23 mil y 70 mil unidades, con 0.99 ± 0.4 y 1.38% de falsos positivos.

Las concentraciones de α-fetoproteína fluctuaron entre 22 y 30 unidades (95%), lo que representa 1.02 ± 0.04 múltiplos de la mediana durante el segundo trimestre, con una tasa de 5.2% de falsos positivos.

El estriol conjugado se incrementó durante el segundo trimestre en un rango entre 1.2 y 2.2 unidades (80%), con 1.12 ± 0.04 MoM y 6.3% de falsos positivos.

La inhibina A se incrementó en el segundo trimestre, pues 70% de los casos tuvo entre 125 y 486.5 unidades, con 1 ± 0.02 múltiplos de la mediana y 10.4% de falsos positivos.

Es posible emplear cualquier marcador en el segundo trimestre, siempre y cuando se determine correctamente la edad gestacional y se tengan los estimadores estadísticos de la región. Además, se deben descartar los factores clínicos que puedan modificar los resultados, como la diabetes o el embarazo múltiple. Podría ser de utilidad conocer los tipos de marcadores que, asociados, nos ofrezcan la mayor especificidad.

Por los resultados de este estudio, se puede considerar que para el diagnóstico prenatal de defectos congénitos con el uso del tamizaje bioquímico durante el segundo trimestre, resulta que la asociación de marcadores tipo IV (α -fetoproteína, estriol no conjugado y fracción β) es más específica. Pero de manera individual, los marcadores con mayor confiabilidad (tasa de falsos positivos menor a 5%) fueron la fracción β y la α -fetoproteína.

REFERENCIAS

1. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of cromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
2. Wold NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.
3. Herrera MM, Marcela BD, Pascual RV. Utilidad de la alfa feto proteína en la determinación del riesgo de embarazos portadores de síndrome de Down. *R Cubana de Genética Humana* 2000;2(2).
4. Aranda GJE, Barrón VJ, De la Luna PL, Corona LC, Kably AA. Utilidad clínica del cuádruple marcador bioquímico para predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:18-22.
5. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica. México: El Manual Moderno, 1997;pp:151-66.
6. Benn PA, Ying J, Beagoglon T, Egnan JF. Estimates for de sensitivity and false positive for second trimester serum screening for Down syndrome and trisomy 18 with adjustment cose identification and double-positive results. *Prenat Diagn* 2001;21(1):46-51.
7. Herrera MM, Marcelo DB, Pascual RV. Utilidad de la alfa-feto proteína en la determinación del riesgo de embarazos portadores de síndrome de Down. *Revista Cubana de Genética Humana* 2000;2(2).
8. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Medline* 2001;75(1):46-52.
9. Dyce GE, Moras BF, León VM, Conde DO. Evaluación del programa de diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas por cuantificación de la alfafetoproteína. *Rev Cubana Investigación Biomédica* 2003;22(1):5-10.

ACCIÓN DE LA FUERZA

El parto es el conjunto de fenómenos que acarrear la expulsión del feto y de la placenta. Estos fenómenos comprenden dos periodos:

- 1) El periodo de dilatación.
- 2) El periodo de expulsión.

Durante el periodo de dilatación, las contracciones tienden y logran aumentar el orificio uterino y romper la bolsa de las aguas.

Durante el periodo de expulsión, las contracciones de la pared abdominal se añaden a las del músculo uterino, contribuyendo a la salida del feto.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:126-8.