
ARTÍCULOS ORIGINALES

Pesquisa de malformaciones congénitas por determinación de alfafetoproteína en suero materno. Las Tunas, 1986 - 2008.

Investigation of congenital malformations by the determination of alphafetoprotein in maternal serum. Las Tunas, 1986 - 2008.

Nora M. Orive Rodríguez,^I Florinda Varona de la Peña,^{II} Gisela Martínez Rodríguez,^{III} Nery Hechavarria Rodríguez,^{IV} Antonio Felipe Raad López.^V

Resumen

Las malformaciones congénitas se ubican entre las primeras causas de muerte en niños, además de afectar la calidad de vida de los enfermos y sus familias, ser causa frecuente de hospitalización y elevados costos médicos y sociales. La determinación en el suero materno de la concentración de alfafetoproteína, producida por el feto, es útil en el diagnóstico de varios defectos congénitos mediante la confirmación con el ultrasonido genético. Con el objetivo de describir los resultados de la implementación del programa de pesquisa de malformaciones congénitas en la provincia de Las Tunas entre los años 1986 y el 2008 y sus beneficios para la reducción de la mortalidad infantil en el territorio, se revisaron los registros disponibles en el Centro Provincial de Genética Médica para construir las series cronológicas del periodo en estudio. Se calcularon el índice anual de positividad de la prueba de alfafetoproteína, el porcentaje de casos confirmados por ultrasonografía, la cobertura alcanzada por municipio y los promedios provinciales por año y década. En veintitrés años de programa se han pesquisado 155 544 embarazadas, de las cuales 11 608 han presentado valores elevados de alfafetoproteína. El índice histórico de positividad es de 7,7%, aunque predominaron las causas obstétricas. Se han diagnosticado 311 malformaciones, 173 de las cuales fueron defectos de cierre del tubo neural, y se interrumpieron 288 embarazos. En los ocho municipios de la provincia se obtuvieron en el año 2008 coberturas por encima del 95%.

Palabras clave: malformaciones congénitas, riesgo prenatal, alfafetoproteína, ultrasonido genético, pesquisa prenatal, defectos de cierre del tubo neural, mortalidad infantil

Abstract

Birth defects are among the first causes of death in children and affect their quality of life and of their families, frequently demand hospitalization and produce high costs. Screening the levels of alphafetoprotein in maternal serum produced by the fetus is a valuable tool in the diagnosis of a number of birth defects, as confirmed by genetic ultrasound. In order to describe the results of the implementation of a screening program for birth defects in Las Tunas province from 1986 to 2008, as well as its impact in the reduction of the mortality rate in the territory, the registries available at the Provincial Center of Medical Genetics were analyzed and time series for the previously mentioned period were elaborated. The annual positivity index for the alphafetoprotein test, the percentage of cases confirmed by ultrasound, the coverage by municipality and the yearly and decade provincial average of cases were calculated. During the twenty-three years of existence of the screening program in Las Tunas, a total of 155 544 pregnant women were investigated and 11 608 out of them showed increased alphafetoprotein levels. The historical positivity index was 7,7%, although the obstetrical conditions were the most frequent reasons to account for the increased concentrations. A total of 311 malformations were diagnosed, out of which 173 were closure defects of the neural tube, and 288 pregnancies were interrupted. The program coverage achieved during 2008 in the eight municipalities of the province was above 95%.

Keywords: birth defects, prenatal risk, alphafetoprotein, genetic ultrasound, prenatal screening, neural tube defects, infant mortality rate

^I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, Cuba.

^{II} Especialista en Medicina General Integral, Máster en Asesoramiento Genético, Profesora Instructora. Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, Apartado Postal 27, Las Tunas 75100, Cuba.

^{III} Licenciada en Enfermería, Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, Apartado Postal 27, Las Tunas 75100, Cuba.

^{IV} Licenciada en Enfermería, Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, Apartado Postal 27, Las Tunas 75100, Cuba.

^V Especialista de Segundo Grado en Ginecología y Obstetricia, Profesor Asistente, Máster en Atención Integral a la Mujer. Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, Apartado Postal 27, Las Tunas 75100, Cuba.

Introducción

Los defectos congénitos son condiciones que resultan de una malformación, deformidad o disruptión en una o más partes del organismo; están presentes al nacimiento e implican un serio riesgo para la salud, el desarrollo corporal y las capacidades funcionales del individuo.¹ El 3% de los nacimientos en Estados Unidos están afectados por algún trastorno de este tipo, y son responsables del 30% de todas las muertes de niños.¹ Se ubican entre las primeras causas de hospitalizaciones pediátricas, gastos médicos y de la mortalidad infantil en muchos países, incluida Cuba, donde hemos asistido a una transición epidemiológica que se tradujo en la erradicación, eliminación o control de las enfermedades transmisibles y la emergencia de las enfermedades crónicas, los accidentes y los trastornos congénitos como principales causas de morbilidad y mortalidad.^{2,3}

La mejoría progresiva de la salud infantil requiere de programas de promoción y prevención cuyas acciones se inician antes de la concepción de un embarazo. En el caso de las enfermedades genéticas y las malformaciones congénitas, a inicios de la década de 1980 se implementaron en Cuba los programas de pesquisa de estas condiciones, con un enfoque comunitario, la formación especializada de recursos humanos y la introducción progresiva de tecnologías diagnósticas de alcance poblacional. Se ha reconocido que el diagnóstico prenatal preciso, el asesoramiento genético correcto y la atención multidisciplinaria reducen la ansiedad familiar y aseguran que las personas con alto riesgo puedan ejercer el derecho a la reproducción de manera informada.⁴

La alfafetoproteína (AFP) es una glicoproteína producida por el saco embrionario y el hígado fetal, cuyos niveles en el suero materno varían con la gestación. Su cuantificación en suero materno se expresa en múltiplos de la media (MdM) y entre las 15 y 19 semanas de embarazo los valores normales están entre 1,0 y 2,0 MdM.^{5,6} Ha sido empleada durante décadas como método de pesquisaje de defectos de cierre del tubo neural (DTN) y malformaciones abiertas de la pared abdominal: para la anencefalia tiene una eficacia del 95%, en tanto para otros DTN oscila entre 65 y 80%; también es útil para la gastosquisis, el onfalocele, la nefrosis congénita y la pérdida fetal.⁷ En la actualidad, junto a la gonadotropina coriónica humana y el 3-estadirol no conjugado conforma un método validado para el pesquisaje del Síndrome Down y otras aneuploidías (8-10). Valores por debajo de 0.69 MdM se han asociado con oligohidramnios.⁶

En el año 1986 se inicia en la provincia cubana de Las Tunas el programa de pesquisa de malformaciones congénitas basado en la determinación de alfafetoproteína en suero materno, que incluye la utilización del ultrasonido para el estudio de los casos con valores incrementados de AFP. Con el objetivo de describir los resultados de más de dos décadas del programa y su impacto en la prevención de malformaciones en la población infantil, se resume el trabajo de la Red Provincial de Genética de Las Tunas en la pesquisa de malformaciones por alfafetoproteína.

Métodos

Se revisaron los registros provinciales de resultados de las determinaciones de alfafetoproteína en suero materno desde 1986 hasta el año 2008, disponibles en el Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, para determinar el comportamiento histórico del programa. Se calcularon los índices de positividad anuales, como la razón entre los casos con resultados elevados y el total de gestantes evaluadas por año. Se analizaron los casos que fueron confirmados por ultrasonografía y cuántos de ellos se correspondieron con defectos de cierre del tubo neural; con ellos se estimó la eficacia del método diagnóstico, calculada como la razón entre el total de malformaciones confirmadas por ultrasonografía y el total de resultados elevados de alfafetoproteína.

En todos los casos se muestran las series cronológicas de veintitrés años de este programa en la provincia de Las Tunas, sin emplear métodos de suavizamiento de las curvas. Se calcularon los valores promedios de cada serie, así como los promedios anuales y por década de existencia del programa de pesquisa de malformaciones por determinación de alfafetoproteína en suero materno.

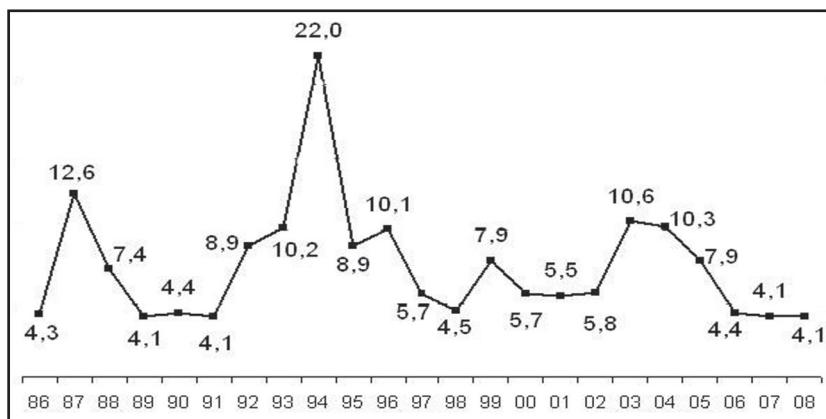
En el caso del año 2008, se determinó la cobertura alcanzada por el programa en cada uno de los ocho municipios y en la provincia, como la razón porcentual entre el número de embarazadas estudiadas y el total de gestaciones diagnosticadas en la Atención Primaria de Salud en cada localidad.

Resultados

En los veintitrés años de instaurado el programa de pesquisa de malformaciones congénitas a través de la determinación de alfafetoproteína en el suero materno en la provincia de Las Tunas, se estudiaron hasta el año 2008 un total de 155 544 gestantes, para un promedio anual de 6762,8 determinaciones. Dentro de ese universo se han reportado 11 608 casos con valores elevados, lo que significa una media anual de 504,7 embarazadas. La tendencia histórica en la provincia en relación con el índice de positividad del estudio de la AFP en suero materno es estable (Figura 1), con un pico en el año 1994 considerado un valor atípico. A partir de esos datos se estimó un valor pro-

medio anual para la positividad del ensayo de 7,7%.

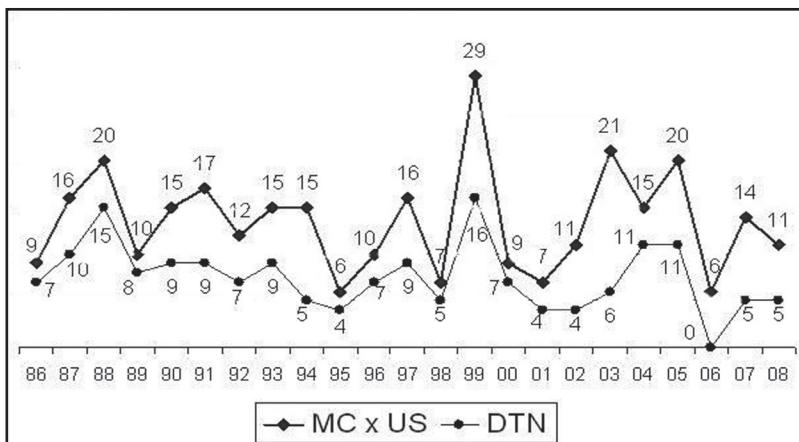
Figura 1. Índice de Positividad del Programa AFP (%). Las Tunas, 1996-2008. AFP: alfafetoproteína.



En la provincia de Las Tunas en el año 2008 las principales razones no se relacionaron con malformaciones congénitas ni enfermedades genéticas, y se distribuyeron fundamentalmente entre el bajo peso materno (41 casos, 11,7%), el error en la estimación de la edad gestacional y la amenaza de aborto (30 casos cada uno, 16,0%), además de un grupo en que no fue posible precisar una causa y que tuvieron resultados negativos en el estudio ultrasonográfico (118 casos, 45,9%).

El programa de pesquisa por AFP en la provincia de Las Tunas ha permitido el diagnóstico de 311 embarazos portadores de fetos con malformaciones, de los cuales 173 fueron DTN. El comportamiento histórico se aprecia en la figura 2, que recoge los casos con valores altos de AFP que fueron confirmados por medio de ultrasonografía y, de manera adicional, cuántos fetos fueron portadores de DTN. Como promedio, se confirmaron 13,5 casos anuales de malformaciones a través del ultrasonido y 7,5 casos en cada año resulta-

Figura 2. Número de casos con diagnóstico confirmado de malformaciones por AFP y USG. Las Tunas, 1986 – 2008.



MCxUS: Malformaciones congénitas diagnosticadas por ultrasonido; DTN: Defectos de cierre del tubo neural.

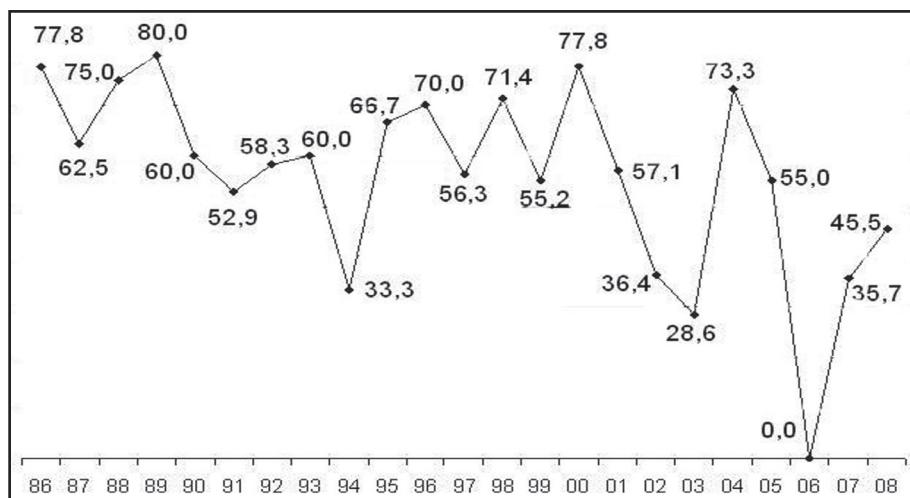
ron estar afectados por DTN.

En el periodo estudiado los defectos abiertos del tubo neural representaron el 55,6% de las malformaciones confirmadas por ultrasonido en los embarazos con valores altos de AFP (Figura 3). Resulta interesante que en los últimos años la tendencia ha sido decreciente: en la década de los años ochenta los DTN representaron el 71,1% del total de las malformaciones diagnosticadas, proporción que descendió a 60,2% en la década de los noventa, hasta ser de 41,4% en lo que

va del presente siglo.

Durante el año 2008 se diagnosticaron 11 malformaciones congénitas: 5 DTN, 2 defectos de pared anterior, 1 embarazo gemelar con hidronefrosis severa en ambos fetos, 1 displasia ósea y 2 polimalformados. El número de malformaciones que son finalmente confirmadas por USG significan el 2,7% de los resultados elevados de AFP en los más de veinte años del programa, lo que ha tenido un comportamiento irregular: de 3,1% en los ochenta, se redujo a 2,8%

Figura 3. Proporción de DTN del total anual las malformaciones confirmadas por AFP + USG (%). Las Tunas, 1986 – 2008.



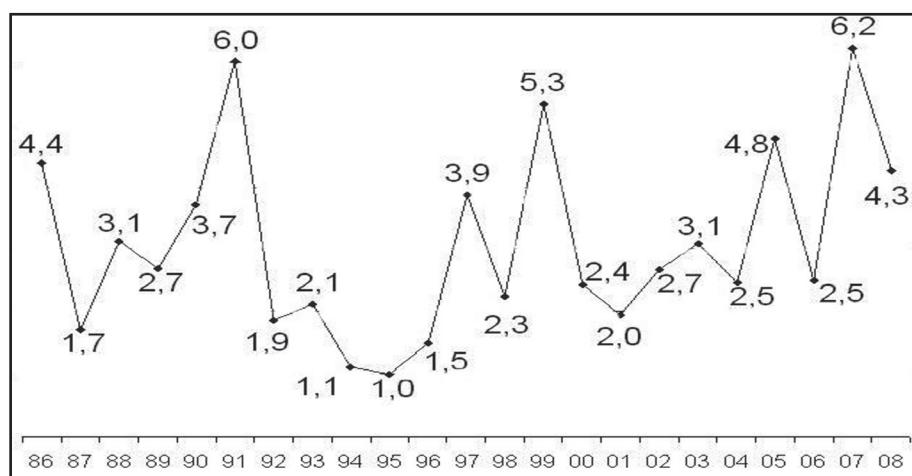
DTN: Defectos de cierre del tubo neural; AFP: alfafetoproteína; USG: ultrasonido genético.

en los años noventa y ascendió a 3,5% en la década actual (Figura 4).

Todos los municipios del territorio alcanzaron excelentes coberturas en el programa durante el año 2008, por encima del 95%, lo que es indudablemente un re-

sultado muy positivo para un programa de pesquisa masiva (Figura 5). La demora en la captación del embarazo es el principal motivo que explica el número de casos a los que no se les realizó la prueba en todas las localidades, indicada entre las 15 y las 19 semanas

Figura 4. Índice de malformaciones detectadas del total de AFP elevadas (%). Las Tunas, 1986 – 2008.



de gestación.

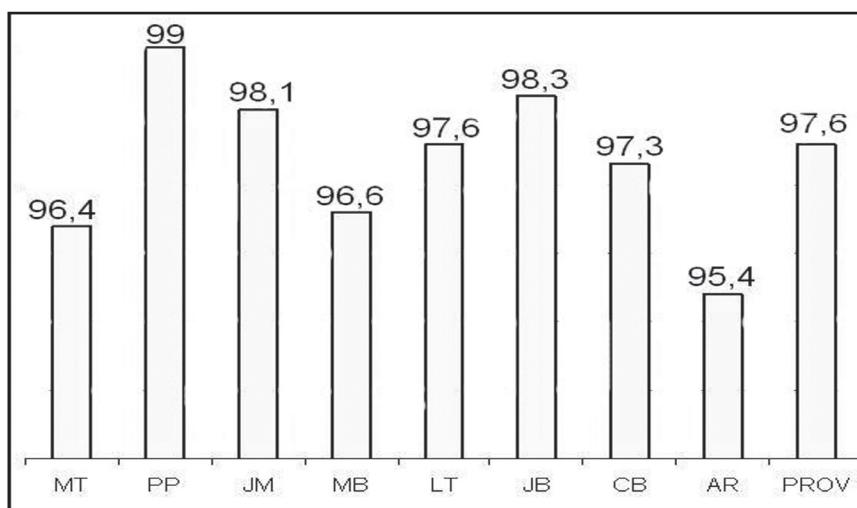
En el caso de Las Tunas, en el periodo comprendido entre 1986 y 2008, 288 parejas optaron por interrumpir la gestación, lo que significa el 92,9% de las que han sido atendidas por este programa.

Discusión

El valor promedio anual para la positividad del ensayo de 7,7%, que en la presente década se ha reducido hasta 6,6%, se ubica por encima de lo reportado en la literatura: el 5 % del total de gestantes puede presentar valores altos de AFP, pero concuerda con el 6,4% reportado para el municipio 10 de Octubre

de la capital cubana.¹¹ Diversas causas explican un resultado alterado en la determinación de la AFP durante la gestación, además de las reportadas en este estudio hay otras como los embarazos múltiples, la anemia, la hipertensión arterial, la diabetes, la isoimmunización por Rh y el cáncer durante la gestación, que son señaladas como condiciones obstétricas que con frecuencia se asocian a valores altos de AFP.¹¹ En los últimos años se ha consolidado la tesis de que los trastornos en la interfase feto-materna y los infartos placentarios conducen a la mayor transferencia de la proteína a la circulación materna, por lo que se plantea su utilidad en la evaluación del riesgo obstétrico,

Figura 5. Coberturas del programa de AFP (%) en los municipios de Las Tunas, 2008. AFP, alfafetoproteína. Municipios de la provincia Las Tunas: MT, Manatí; PP, Puerto Padre; JM, Jesús Menéndez, MB, Majibacoa; LT, Las Tunas; JB, Jobabo; CB, Colombia; AR, Amancio Rodríguez. PROV: cobertura provincial.



como marcador precoz de problemas de aparición más tardía en el embarazo con afectación de la madre y el niño.⁶ Los niveles alterados se han asociado con aborto, oligohidramnios, pre-eclampsia, ruptura prematura de membrana, hemorragia anteparto, diabetes mellitus gestacional, parto pretérmino, óbito fetal, bajo peso al nacer e ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales.^{5,6,8,11} La combinación de placenta previa en el segundo o tercer trimestres con AFP elevada incrementa el riesgo de placenta accreta, increta, o percreta; la asociación con un resultado anormal de un examen Doppler de la arteria uterina materna se relaciona con el crecimiento intrauterino retardado y permite identificar a las mujeres con hipertensión gravídica y proteinuria.⁹

El ultrasonido genético es considerado un medio diagnóstico extremadamente eficaz en la detección de malformaciones fetales, con cifras superiores al 85% en varios estudios, lo que se incrementa al asociarse con la AFP, si bien ello guarda relación con las cualidades tecnológicas del equipamiento, la competencia del imagenólogo y características de la embarazada, como la edad gestacional, obesidad y otras.¹¹⁻¹³

Los DTN, junto a los defectos de la pared abdominal anterior, son los más frecuentemente diagnosticados por medio de la combinación de AFP y ultrasonido genético y, en general, suelen ubicarse entre los primeros cinco grupos de malformaciones. En el referido estudio realizado en el municipio de 10 de Octubre los DTN se ubicaron primeros con el 40,2%,¹¹ al igual que en otro reporte en la Ciudad de La Habana, donde constituyeron el 90%;¹⁴ en Baracoa, Guantánamo, fueron el 57,14%.¹⁵ Otros trabajos

las confirman en los primeros lugares, alternando con los defectos cardiovasculares, digestivos y genitourinarios.^{4,12,13,16-18} Se ha reconocido que la implantación del programa de Genética ha conducido a la reducción de la incidencia de las malformaciones del sistema nervioso,¹⁹ lo cual impacta muy favorablemente en la salud infantil pues, aunque algunas condiciones pueden ser asintomáticas, como la espina bífida cerrada, otras producen una elevada mortalidad, como el 85,3% causado por la anencefalia.^{3,7}

Además de lo ya comentado acerca de la diversidad de factores fisiológicos y patológicos que pueden causar la elevación de las concentraciones de AFP en el suero materno, debe también considerarse las dificultades para precisar la etiología en el caso de las malformaciones y las enfermedades genéticas; por ejemplo, el 90% de los niños nacidos con DTN son productos de embarazos sin factores de riesgo identificables, en tanto el 10% de este tipo de malformaciones del tubo neural son cerradas y no afectan la AFP.⁷ Con la implementación de acciones como la fortificación de granos con ácido fólico o su consumo como suplemento vitamínico, se ha producido una reducción de la prevalencia de algunos de tales defectos, como la anencefalia y la espina bífida.¹

El diagnóstico precoz de la gestación permite la realización del examen, su confirmación ante un valor alterado, el diagnóstico ultrasonográfico oportuno, la realización de otros exámenes como el estudio citogenético, entre otras ventajas. Es muy importante que la pareja tenga la posibilidad de recibir muy tempranamente toda la información acerca de los

procedimientos, sus resultados y las alternativas en cada caso, para que puedan tomar decisiones trascendentales para la familia con la máxima autonomía. El 92,9% de las parejas que optaron por la interrupción del embarazo en el periodo analizado es muy superior al 31,7 % reportado para una población bien definida en Francia nororiental,¹⁶ pero más cercano al 88% registrado en doce países europeos por EUROCAT (del inglés European Surveillance of Congenital Anomalies).⁷

La tendencia a la disminución de las malformaciones en los nacidos vivos, a partir de la pesquisa en la vida fetal por medio de la combinación de la

cuantificación de la AFP y el ultrasonido,^{18,19} debe producir una reducción en el índice de mortalidad infantil y un aumento sostenido de la calidad de vida, lo cual representa un escenario deseado para la salud infantil en Cuba. Los datos obtenidos de este programa pueden ser empleados para la planificación de acciones de promoción, prevención, educación e intervención sanitarias. Los resultados que se registran en los veintitrés años de su implantación en la provincia cubana de Las Tunas avalan la utilidad social, en términos de producción de salud y calidad de vida materno-infantil, de este tipo de estudio.

Referencias Bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention. Update on Overall Prevalence of Major Birth Defects - Atlanta, Georgia, 1978-2005. MMWR. 2008;57(01):1-5.
2. Centers for Disease Control and Prevention. QuickStats: Infant Mortality Rates for 10 Leading Causes of Infant Death - United States, 2005. MMWR. 2007;56(42):1115.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Hospital Stays, Hospital Charges, and In-Hospital Deaths Among Infants with Selected Birth Defects - United States, 2003. MMWR 2007;56(02):25-29.
4. Piloto M, Sanabria MI, Menéndez R. Diagnóstico prenatal y atención de las malformaciones congénitas y otras enfermedades genéticas. Rev Cubana Obstet Ginecol 2001;27(3):233-40.
5. Wax JR. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk and association with adverse perinatal outcome. J Matern Fetal Med. 2000 May-Jun;9(3):161-4.
6. Sayan NC, Canda MT, Ahmet N, Arda S, Süt N, Varol FG. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. Arch Gynecol Obstet 2008;277:47-53.
7. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. Prenat Diagn 2009;29:402-411.
8. Smith G, Shah I, White I, Pell J, Crossley J, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. BJOG 2007;114:705-714.
9. Gagnon A. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. J Obstet Gynaecol Can. 2008;30(10):918-49.
10. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. Prenat Diagn. 2006;26:769-777.
11. Llamos AJ, Llamos A, Martínez de Santelises A, Powell ZL, Pérez E. Análisis de las malformaciones congénitas detectadas por el programa alfafetoproteína-ultrasonido genético. Rev Cubana Med Gen Integr 2007;23(1).
12. González G, Gómez R, González Y. Evaluación de la eficacia diagnóstica por ultrasonografía en malformaciones congénitas mayores. Rev Cubana Obstet Ginecol 2002;28(3).
13. Taboada N, León C, Martínez S, Díaz O, Quintero K. Comportamiento de algunos factores de riesgo para malformaciones congénitas mayores en el municipio de Ranchuelo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2006;32(2).
14. Ferrero ME, Pérez MT, Álvarez R, Rodríguez L. Comportamiento clínico-epidemiológico de los defectos congénitos en la Ciudad de La Habana. Rev Cubana Pediatr 2005;77(1).
15. Pérez M, Mulet E, Hartmann A. Diagnóstico ultrasonográfico de malformaciones congénitas. Nuestra experiencia en el período 1983-1995. Rev Cubana Obstet Ginecol 1997;23(1):53-58.
16. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth M. Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies. Ann Genet 2000; 45(3):115.
17. Pelegrino RT, Velázquez L, Fernández, Pelegrino B. Malformaciones congénitas diagnosticadas por ultrasonido, 15 años de trabajo. MULTIMED 1998;2(3).
18. Dyce E, Chikuy M. Registro, incidencia y diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas mayores más severas. Rev Cubana Med Gen Integr 1999;15(4):403-8.
19. García Y, Fernández RM, Rodríguez M. Incidencia de las malformaciones congénitas mayores en el recién nacido. Rev Cubana Pediatr 2006;78(4).