

EL USO DE LA ALFAPETOPROTEINA (A.F.P.)
EN EL DIAGNOSTICO PRENATAL

C.J. Trujillo B.*

PALABRAS CLAVES: *Alfafetoproteína - Defectos Tubo Neural - Síndrome de Down - Diagnóstico Prenatal - Cáncer.*

RESUMEN

Los niveles de Alfafetoproteína en suero materno son medidos rutinariamente en USA y en la mayoría de los países europeos en todas las mujeres entre las 15 y 20 semanas de gestación. El uso de esta prueba en suero materno ha permitido detectar más del 30% de los casos de defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida) al encontrarse valores mayores de 2.5 MoM (Múltiplos de la Mediana) y hasta el 30% de los casos de Síndrome de Down, en mujeres menores de 35 años.

Otros defectos anatómicos fetales y aneuploidias cromosómicas están asociadas con valores anormales de Alfafetoproteína. Los valores anormales altos y bajos inexplicados han permitido definir un grupo de alto riesgo obstétrico en el cual está indicado hacer una cuidadosa vigilancia fetal. Finalmente ciertos tipos de cáncer producen elevaciones de la Alfafetoproteína en adultos no gestantes, por encima de 10 ng/ml.

SUMMARY

The maternal serum alpha-fetoprotein level should be measured in all pregnancies. In USA and in most

European countries alpha-fetoprotein is measured between 15 and 20 weeks of gestation.

This test in maternal serum detects 90% of Neural Tube defects (anencephaly and spina bifida) with values greater than 2.5 Multiples of the Median (MoM), and up to 30% of the cases of Down's Syndrome in women less than 35 years of age. Other fetal anatomic defects and chromosomal aneuploidies are associated with abnormal values of AFP.

Unexplained high and low values are associated with a high obstetric risk and this finding makes imperative a very close fetal surveillance. Certain types of cancer are associated with values of alpha-fetoprotein in serum higher than 10 ng/ml

KEY WORDS: Alpha-fetoprotein - Neural Tube defects - Down's Syndrome - Prenatal Diagnosis - Cancer

INTRODUCCION

Esta proteína fetal es producida primero por el saco vitelino, luego transitoriamente por el tracto intestinal fetal y finalmente por el hígado fetal exclusivamente a partir de la semana 7 de gestación y es posible encontrarla en el suero neonatal (1).

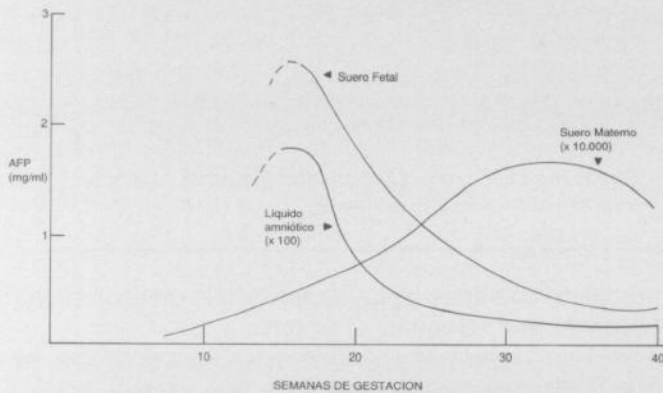
Es una glico-proteína de peso molecular de 70.000 daltons y que parece cumplir una función similar a la albúmina, aunque para algunos es importante en el desarrollo de la tolerancia de la madre hacia el feto (1,2).

* Dr. Carlos José Trujillo B.
Médico Genetista. Profesor
de la Facultad de Medicina
del Instituto de Ciencias de la Salud CES
Medellín - Colombia

Se encuentra en concentraciones que se miden en mgr/ml en el suero fetal y de ahí pasa a la orina fetal donde se excreta al líquido amniótico, en éste se encuentra en concentraciones de ngr por ml. Esta luego cruza las membranas placentarias y entra a la circulación materna donde se encuentra en concentraciones de ngr/ml (Fig. 1) (2)

FIG. No. 1

AFP EN DIFERENTES COMPORTAMIENTOS



La concentración de la A.F.P. cambia durante la gestación. Los niveles fetales y en líquido amniótico alcanzan un pico a la semana 13 de gestación y en este punto empiezan a disminuir. Los niveles en suero materno aumentan gradualmente hasta la semana 32, (Fig. 1). Sin embargo las mediciones más exactas y con menos margen de variabilidad se obtienen de entre la semana 14 y 21 de gestación (3). La significancia de los niveles de A.F.P. en suero materno y líquido amniótico antes de la semana 14 y después de la semana 22 no ha sido bien estudiada por lo cual no se recomiendan sus mediciones en el embarazo fuera de este período gestacional (4).

Es posible detectar concentraciones bajas en el suero de prematuros y recién nacidos a término pero se desconocen sus implicaciones (5).

En 1964 fue descrita por Tatarinov como una proteína asociada a la presencia de ciertos tumores especialmente el cáncer testicular no seminomatoso y el carcinoma hepatocelular primario (6). Niveles elevados de AFP han sido asociados con otros cánceres gastrointestinales con o sin metastasis hepáticas y en algunas malignidades extragastrointestinales raramente.

Algunas enfermedades como la Ataxia Telangiectasia, la tirosinemia hereditaria y condiciones "benignas" de

origen hepático como la hepatitis viral y la cirrosis pueden presentar elevaciones transitorias (7).

La AFP "no" está recomendada para ser utilizada como procedimiento de "Screening" o tamizaje en la detección de cáncer en la población general.

AFP EN DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los defectos del tubo neural son anomalías que al parecer tienen herencia poligénica-multifactorial y que tienen una incidencia que varía de 11 por 1.000 nacidos vivos en el sur de la India y 8 por 1.000 en Irlanda a 1 por 1.000 en algunas partes de los Estados Unidos (8). En nuestro país se carece de estudios confiables que permitan determinar esta incidencia, aunque se cree que es aproximadamente 1:1.000 (9). Ciertos antecedentes permiten ubicar los grupos con mayor riesgo; si uno de los padres tiene un defecto del tubo neural el riesgo puede ser del 5%. En una pareja con un hijo previo afectado el riesgo de recurrencia es del 2%. Con dos afectados es del 6% (8). "Sin embargo del 90 al 95% de los defectos del tubo neural ocurren en familias sin historia previa" (10).

En 1977 el primer estudio colaborativo del Reino Unido en Alfafetoproteína en relación con defectos del tubo neural fue publicado (11, 12). Mediciones fueron hechas en 18.983 mujeres entre la semana 16 y 22 de gestación. Los valores de AFP estaban elevados (por encima de 2.5 múltiplos de la mediana) en 88% de los casos de anencefalia y en 79% de los casos con espina bífida abierta. Este estudio estableció la importancia y la validez de esta prueba en el tamizaje de los defectos del tubo neural, aunque la asociación había sido inicialmente descrita por Brock en 1972 (13).

Más del 40% de las mujeres con valores altos de AFP tendrán un hijo normal, 15% tendrán embarazo gemelar, 15% muerte fetal, 8% defectos del tubo neural, 6% otros defectos congénitos, 6.4% muerte neonatal (Tabla 1) (4).

TABLA 1

RESULTADOS AL NACIMIENTO EN 249 MUJERES NO DIABÉTICAS CON NIVELES ELEVADOS DE AFP 2.5 MoM (Múltiplos de la Mediana)

Recién Nacido Normal	42.2%
Muerte Fetal	16.5%
Embarazo Múltiple	15.3%
Defecto abierto del tubo neural	8%
Bajo Peso al nacer	5.6%
Otros defectos congénitos	5.2%
Muerte Neonatal	0.4%

El reporte colaborativo del Reino Unido (11, 12) recomendó que a un paciente con AFP elevada, le sea repetido el examen para confirmar la elevación; un ultrasonido fetal nivel I estaría recomendado para confirmar edad gestacional y también revelaría un embarazo múltiple.

Un ultrasonido más cuidadoso también podría revelar algunos defectos del tubo neural, pero aun cuando la ultrasonografía no revele la anormalidad, un defecto del tubo neural no puede ser excluido. Una amniocentesis para medir valores de AFP también estaría recomendada y en caso de persistir elevada, una electroforesis de acetilcolinesterasa daría una precisión casi absoluta a este examen (14, 15).

Otras causas de elevación AFP están listadas en la Tabla 2. Indicaciones para medir valores de AFP en líquido amniótico se dan en la tabla 3.

TABLA No. 2

CAUSAS DE LA ELEVACION DE AFP 2.5
MULTIPLAS DE LA MEDIANA (MoM)

Defectos del Tubo Neural (D.T.N.):	- Anencefalia - Espina bífida (meningocele-mielomeningocele)
Hidrocefalia	
Defectos de la Pared Abdominal:	- Gastrosquisis - Omfalocele
Higroma quístico	
Embarazo Gemelar	
Edad gestacional más avanzada de lo que se suponía	
Muerte Fetal (inicialmente)	
Agenesia renal, Riñones poliquísticos, otras nefrosis	
Cardiopatías congénitas (ocasionalmente)	
Transfusión Fetomaterna, etc.	

TABLA No. 3

INDICACIONES DE AMNIOCENTESIS PARA
MEDIR AFP EN LIQUIDO AMNIOTICO

- I. Valores altos de AFP en suero materno.
- II. Uno de los padres ha tenido un hijo afectado con un D.T.N.
- III. Uno de los padres tiene un D.T.N.
- IV. Uno de los padres presentó quiste pilonidal, hoyuelo sacro o escoliosis?

Debido al alto costo del Elisa, Radioinmunoensayo, IRMA, Delfia y otras pruebas similares en nuestro medio, comparado con el costo del ultrasonido nivel I en nuestro medio (en el Reino Unido y USA el precio de estas pruebas es 10 veces menor que el del ultrasonido nivel I) el protocolo de seguimiento de las pacientes con valores altos de AFP en suero materno, debe ser modificado según lo demuestra la fig. 2.

VALORES BAJOS DE AFP

Desde muy temprano en los programas de AFP se notó la asociación de valores bajos de AFP con muerte fetal, coriocarcinoma, error en la fecha de la última menstruación, diabetes materna, sobrepeso materno y otra serie de entidades menos comunes (16, 17).

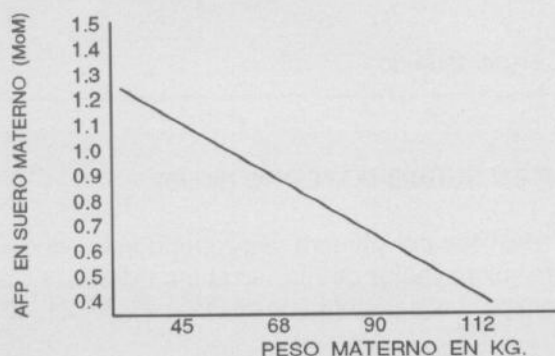
Cuando la fecha de la última menstruación es después de la que se creía, valores originalmente considerados bajos pueden acomodarse a valores normales de semanas anteriores.

En la diabetes materna se conoce que los valores deben calcularse en tablas especiales, debido a que los valores son más bajos en estos embarazos, esto también es importante al calcular los valores elevados de AFP que a la luz de las tablas normales pueden ser considerados como "normales". (18)

El sobrepeso materno al parecer por un efecto "dilucional" de la AFP que pasa a través de las membranas fetales hacia el suero materno, produce valores anormalmente bajos, por esto es necesario recalcular los valores de acuerdo con el peso materno (Fig. 3) (19, 20).

FIG. No. 3

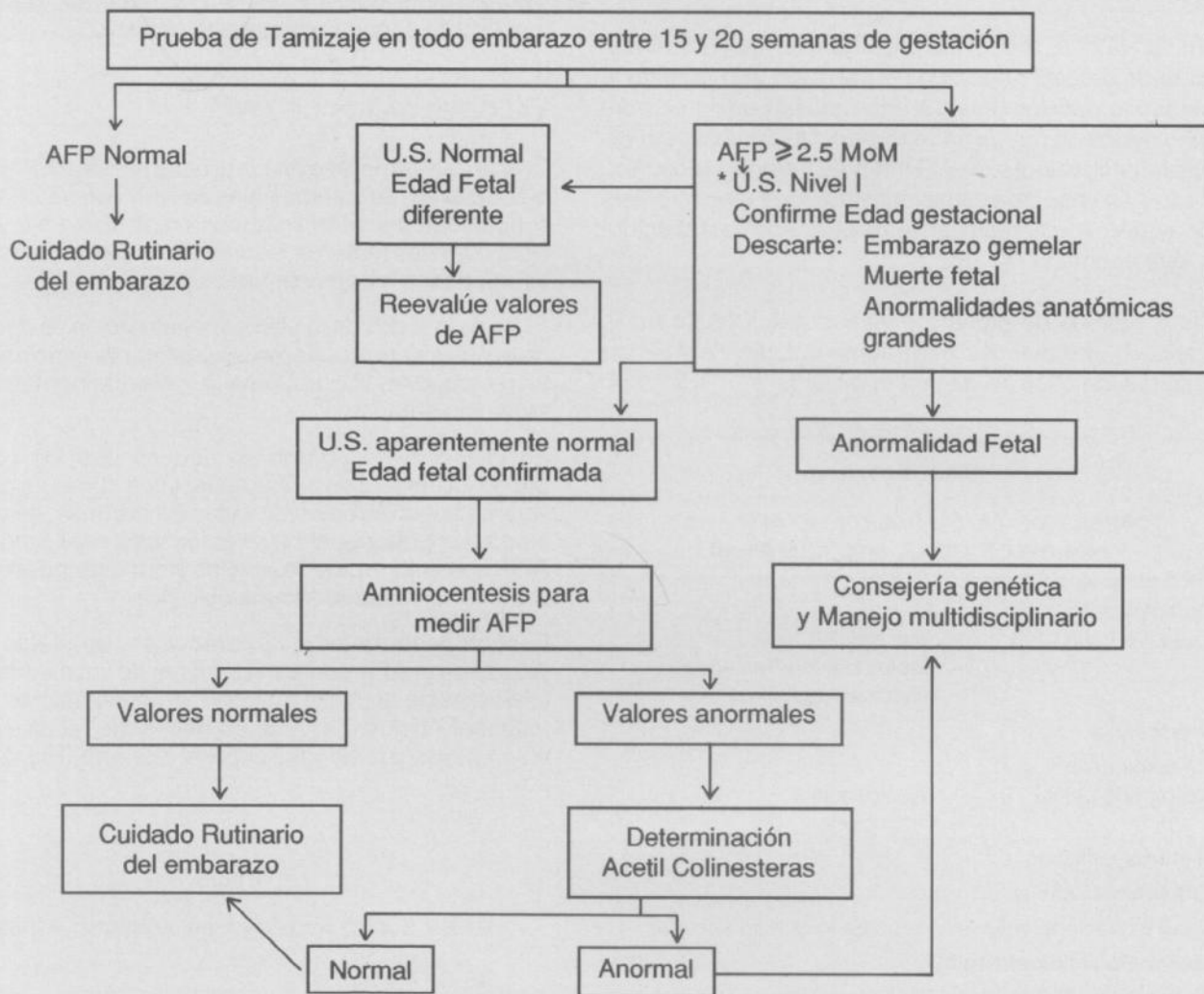
AFP EN SUERO MATERNO DE ACUERDO A PESO



PROMEDIO DE MoM ENCONTRADOS A DIFERENTES PESOS MATERNOS Y A LA MISMA EDAD GESTACIONAL. EL RECALCULO SE HACE DIVIDIENDO EL VALOR DEL PACIENTE EN ng/ml POR LA MEDIANA A ESA EDAD GESTACIONAL Y ESTE VALOR SE DIVIDE POR:
10 (0.2658 - 0.00188) (Peso en Kg x 2.2) EL RESULTADO ES EL MoM AJUSTADO.

FIG. No. 2

ALGORITMO PARA LA EVALUACION DE VALORES ALTOS DE AFP EN SUERO MATERNO



*U.S. (ultrasonido)

AFP EN SUERO MATERNO (MoM)

En 1984 fue por primera vez reportada la asociación entre valores bajos de AFP en suero materno y ciertas trisomías como el Síndrome de Down (5, 17, 21, 22, 23, 24).

Al obtener un valor por debajo de 0.5 MoM con mujeres por debajo de los 35 años, es posible recalcular en base a este valor el riesgo relativo para la edad materna y si este riesgo recalculado es mayor de 1:275 se debe ofrecer la amniocentesis para estudio del cariotipo fetal.

Es importante recalcar que en este grupo de mujeres menores de 35 años ocurren el 80% de los casos de síndrome de Down y en el de mujeres mayores de 35 años el 20% de los embarazos, pero siendo en este último grupo mucho más bajo el porcentaje de embarazos (aproximadamente 5% de los embarazos en USA) (25).

Otras causas de valores bajos de AFP se muestran en la Tabla 4 y el protocolo de seguimiento de estos pacientes con valores bajos en la Fig. 4.

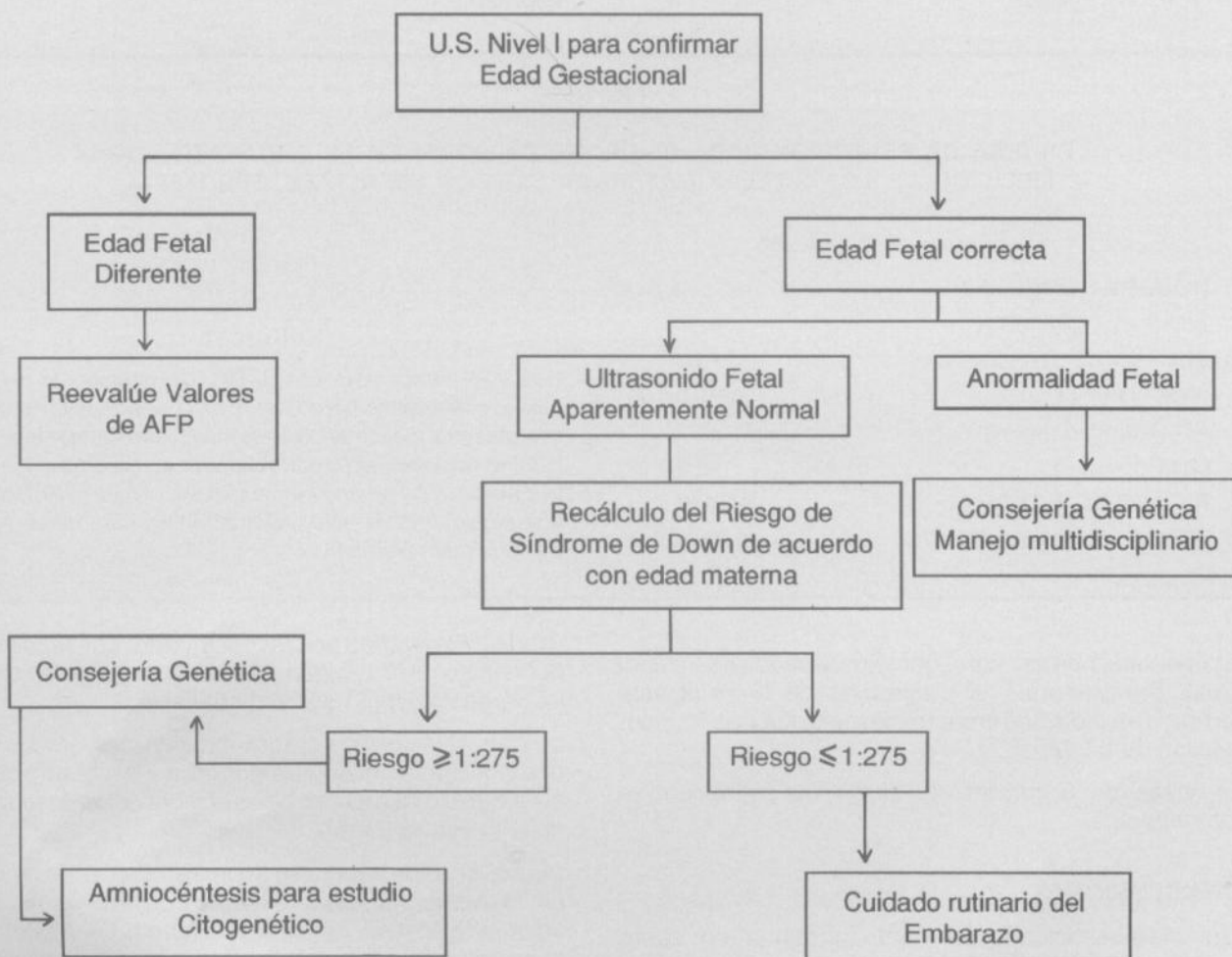
TABLA 4

CAUSAS DE VALORES BAJOS DE AFP ≤ 0.5 MoM

- Síndrome de Down
- Edad gestacional menos avanzada de lo que se suponía
- Muerte fetal
- Cariocarcinoma
- Sobrepeso materno
- Diabetes
- Otras Trisomias
- Otros factores desconocidos

FIG. No. 4

EVALUACION DE VALORES BAJOS DE AFP ≤ 0.5 MoM



VALORES INEXPLICABLEMENTE ALTOS O BAJOS

Han sido importantes los hallazgos recientes de que embarazos con valores altos o bajos en que las mediciones en líquido amniótico y el ultrasonido no aclaren la causa de elevación, representan embarazos de alto riesgo obstétrico debido a la alta frecuencia de abortos espontáneos, mortinatos y muertes neonatales, comparados con la población que presenta valores normales (5, 17).

Esto permite delimitar un grupo de alto riesgo obstétrico que previamente se desconocía y el cual amerita un seguimiento cuidadoso, mediante procedimientos de vigilancia fetal como los exámenes de monitoreo fetal y/o el Doppler del cordón umbilical, y de la arteria cerebral media fetal.

REPORTE DE LA AFP

Los valores normales de AFP en adultos no gestantes se reportan en ng/ml y se considera que deben ser menores de 15 ng/ml (6,7).

En el embarazo se reportan estos valores en Múltiplos de la Mediana (MoM) y los valores "normales" en cualquier época de la gestación son entre 0.5 MoM y 2.5 MoM tanto en suero materno, como en líquido amniótico. Cada laboratorio que realice esta prueba debe tener calculada una mediana para cada semana de gestación (11, 12).

Además de reportar el MoM, nosotros acompañamos este dato de un riesgo recalculado de síndrome de Down con base en la edad materna y al valor de AFP; además se acompaña de la consejería genética apropiada con cada caso. Tenemos un programa de computador escrito en "Quatro" TM al cual le suministramos los datos de edad gestacional, edad de la paciente, peso de la paciente y valor de AFP en suero en UI/ml o ngr/ml; el programa en base a estos datos nos calculará el valor en MoM y el riesgo probable de Síndrome de Down (ver ejemplo en Fig. 5). Este programa nos permite acumular los datos de cada paciente y generar una mediana para cada edad gestacional continuamente.

FIG. No. 5

PRUEBA DE SELECCION PARA SINDROME DE DOWN EN EL EMBARAZO POR MEDICION DE LOS NIVELES MATERNOS SERICOS DE ALFAFETOPROTEINA

Fecha Reporte: 04-Nov.-88

NOMBRE COMPLETO	Jesusita Smith
EDAD AL CONCEBIR	32
SEMANA GESTACIONAL	16.6
PESO (lb)	231.0
AFP (UI/ml) ó (ng/ml)	62.3
MoM	3.2
RIESGO DE S. DOWN	1:2018
FECHA PROBABLE PARTO	21-Jul-89

CONDUCTA

Esta AFP sérica está ELEVADA. Un ultrasonido nivel I está recomendado para confirmar la edad gestacional y detectar anomalías fetales mayores o muerte fetal. Si la edad gestacional es correcta para la fecha de toma de la muestra, y no se encontró explicación para la AFP alta, una amniocentesis está indicada ahora para medir AFP en líquido amniótico.

El intervalo normal para gemelos puede alcanzar 5 MoM. Sin embargo, el ultrasonido de Nivel III está indicado en todos los embarazos múltiples con AFP por encima de 2.5 MoM.

El riesgo de Síndrome de Down no se encuentra aumentado.

CONCLUSIONES

Las determinaciones de Alfafetoproteína en suero materno entre la semana 15 y 20 de gestación son muy útiles como screening o tamizaje y son rutinariamente

usadas en muchos países del mundo. Las mediciones por debajo de la semana 14 y por encima de la semana 22 de gestación no son tan confiables.

La interpretación de esta prueba debe acompañarse de una adecuada consejería genética y los resultados en el embarazo siempre deben ser reportados en múltiplos de la mediana (MoM).

Ciertos tipos de cáncer se acompañan con elevaciones de la Alfafetoproteína mayores de 10 ngr/ml y los valores se deben reportar en ngr/ml. La Alfafetoproteína no está recomendada como prueba de screening para cáncer en la población general.

BIBLIOGRAFIA

1. Habib A.Z. Maternal Serum alpha-fetoprotein: its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynecological care. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Supplement 61, 1977.
2. Weiss R.R., Macri J.M., and Ellingers K.W. Origin of Amniotic Fluid Alpha-fetoprotein in Normal and Defective Pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 47, No. 6. June 1976.
3. Milunsky A., Alpert E., et al. Normal serum alpha-fetoprotein levels during mid-pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. April 16, 1981, p. 974.
4. Milunsky A., Alpert E. Results and Benefits of a Maternal Serum Alpha-fetoprotein Screening Program. *JAMA*, Sept. 21, 1984. Vol. 252, No. 11.
5. Milunsky A., Jick S.S., Bruell C.L. et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-protein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. *Am. J. Obstet Gynecol.* August 1989.
6. Tatarinov Y.S. Detection of embryospecific Alpha-fetoprotein in the blood sera of patients with primary liver tumor. *Vopr. Med. Khim.* 10: 90-91, 1964.
7. Chen D.S. and Sung J.L. Relationship of Hepatitis B surface antigen to Serum Alpha-fetoprotein in Non-malignant disease of the liver. *Cancer* 44: 984-992, 1979.
8. Fuhrmann W. and Weitzel. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Report of a combined study in Germany. *Human Genetics* (1985) 69: 47-61.
9. Silva R. *Acta Pediátrica Colombiana* 2 (3): 12, 1984.
10. McCormack M.K., Breslin N. and Coppola-McCormack P. Risk Factors associated with neural tube defects. *Clinical Genetics*. 1980. 17: 394-402.
11. Report of U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1: 1323-1332, 1977.
12. Second Report of U.K. Collaborative on study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. Amniotic fluid alpha-fetoprotein measurements in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 2: 651-661, 1979.
13. Brock D.J.H. and Sutcliffe R.G. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2: 197-199, 1972.
14. Milunsky A. and Sapirstein V.S. Prenatal Diagnosis of Open Neural Tube defects using the Amniotic fluid Acetylcholinesterase Assay. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 59 No. 1, January 1982.
15. Elejalde B.R., Peck G. and de Elejalde M.M. Determination of Cholinesterase and acetylcholinesterase in amniotic fluid. *Clinical Genetics* 1986, 29: 196-203.
16. Davenport D.M. and Macri J.N. The clinical significance of low Maternal Serum Alpha-fetoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecology* 146: 657-661. 1983.
17. Simpson J.L., Baum L.D., Depp R., et al. Low Maternal Serum Alpha-fetoprotein and perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecology*. April 1987. Vol. 156. No. 4.
18. Powrie J.K., Pearson D.W.M., Ross I.S., et al. Maternal Serum Alpha-fetoprotein in Diabetic Pregnant Women. *Lancet*. 2: October 10, 1987.
19. Crandall B.C., Leberz T.B., Schroth P.C., et al. Alpha-fetoprotein concentrations in Maternal Serum: Relation to Race and Body weight. *Clinical Chemistry*. 19, 531 (1983).
20. Palomaki G.E., Knight G.J. Kloza E.M., Haddow J.C. Maternal weight adjustment and low serum alpha-fetoprotein Values. *Lancet* 1: 468. February 23, 1985.
21. Cuckle H.S., Wald N.J and Lindenbaum R.H. Maternal Serum Alpha-fetoprotein Measurement: A screening Test for Down Syndrome. *Lancet* 1: 926-929. 1984.
22. Merkatz I.R., Nitowsky H.M., Macri J.M., Johnson W.E. The association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstetrics and Gynecology*. Vol. 148: 886-894 (1984).
23. Pueschel S.M. Maternal alpha-fetoprotein Screening for Down's Syndrome (Editorial) *New England Journal of Medicina*. 317: 376-378 (1987).
24. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Genetics. Alpha-fetoprotein Screening. *Pediatrics* Vol. 80. No. 3. September 1987.
25. Knight G.J., Palomaky G.E. and Haddow J.E. Use of Maternal serum Alpha-fetoprotein measurements to screen for Down's Syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol. 31, No. 2, June 1988.

Leche en polvo Proleche

Producto de la mejor
calidad en empaque
seguro y económico.



El laminado de Aluminio
es garantía de Preservación
de las características
Naturales de la Leche.

Leche en polvo Proleche.
Ahorro y Salud en Bolsa
de Aluminio.



Salud y nutrición