

# Alfa-fetoproteína Sérica Materna: Determinación de los Valores Medios Normales en Mujeres Embarazadas Costarricenses

Pilar Salas Chaves<sup>1</sup>, Sara Rodríguez Aguilar<sup>2</sup>, Alejandro Villalobos Castro<sup>3</sup>, Patricia Contreras Carmona<sup>3</sup>

**Justificación y Objetivo:** Este estudio señala los valores medios normales de alfa-fetoproteína (AFP) en 124 mujeres embarazadas costarricenses que acudieron a la consulta pre-natal del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia, entre las semanas 15 y 20 de gestación, en las cuales se llevaron a cabo 554 determinaciones de alfa-fetoproteína por duplicado.

**Métodos:** Para llevar a cabo las pruebas se utilizó un ensayo inmunoradiométrico (IRMA), con el fin de obtener la curva de valores normales. Los valores de la concentración de AFP se expresaron como múltiplos del valor medio, considerándose límite normal superior 2.5 múltiplos de la mediana y límite inferior 0.25 múltiplos de la mediana.

**Resultados y Conclusión:** En el presente estudio los límites de confiabilidad en que se encuentran los valores de la mediana fueron de 24-57 KU/l mientras que el múltiplo de 2.5 se situó entre 60-143 KU/l.

**Descriptor:** alfa-fetoproteína, suero materno, defectos del tubo neural

## Introducción

La alfa-fetoproteína (AFP), glicoproteína de aproximadamente 68000 daltons, está presente no sólo en el suero fetal, sino también en el líquido amniótico y en el suero materno durante el embarazo.<sup>1</sup>

Es una proteína normal del feto humano, semejante a la albúmina, producida inicialmente por el saco vitelino y más tarde por el hígado fetal.<sup>1</sup> Al líquido amniótico, la alfa-fetoproteína llega por excreción urinaria y, por medio de las membranas fetales, se difunde, apareciendo en el suero de la embarazada

entre la duodécima semana hasta la decimocuarta semana de gestación.<sup>1</sup> Los niveles continúan aumentando cuando menos hasta las 30-32 semanas.

En 1972 se informó por primera vez que niveles elevados de AFP materna estaban asociados con fetos que tenían anencefalia y espina bífida.<sup>2</sup> A partir de esto, en los años 80 se establecieron los programas de tamizaje, primero en Gran Bretaña y más tarde en los Estados Unidos y otros países, con el fin de reforzar la detección prenatal de los defectos del tubo neural (DTN). Conforme avanzaron los estudios, se encontró que niveles anormales tanto altos como bajos son predictivos de otras patologías adicionales, como embarazo molar, aborto retenido, prematuridad,

**Abreviaturas:** AFP, alfa-fetoproteína, IRMA, ensayo inmunoradiométrico, DTN, defectos del tubo neural.

1. Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria "Rodrigo Facio"/ Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad de Louisiana, ICMRT.
2. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (Inciensa).
3. Sección de Ginecoobstetricia, Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

**Correspondencia:** Pilar Salas Chaves, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio.

muerte fetal, sobreestimación de la edad gestacional y, más recientemente, síndrome de Down.<sup>2</sup> Bajo el nombre de DTN se agrupan una serie de anomalías congénitas como anencefalia, espina bífida, mielomeningocele, algún área expuesta de la médula espinal y encefalocele. Este último grupo de defectos congénitos se halla entre los más comunes, alcanzando niveles de incidencia altos en algunas poblaciones.

En Costa Rica, no se ha reportado, hasta la fecha, un estudio específico sobre los DTN, ni ningún proyecto de tamizaje de éste. Barrantes *et al.* realizó estudios sobre la mortalidad infantil, frecuencia y otras variables asociadas a malformaciones congénitas en general, en el período de 1970-1977. Encontró una frecuencia relativa de mortalidad por anencefalia y espina bífida de 11.9%.<sup>3</sup> En un estudio realizado en el Hospital R. A. Calderón Guardia, los DTN ocuparon la séptima posición entre las anomalías congénitas de mayor frecuencia y la incidencia de espina bífida y anencefalia fue de 0.88 por mil nacidos, en los años 1982 y 1983.<sup>4</sup>

Por otra parte, en un informe del Centro de Registro de Enfermedades Congénitas que funciona en el Inciensa, se encontró 6.1% de anomalías del sistema nervioso central en un año (de 1985-1986), de las cuales, el 66.6% correspondieron a DTN.<sup>5</sup>

En Costa Rica no se cuenta con la curva de los valores normales de AFP sérica materna para nuestra población y los valores que se utilizan como referencia son los de otros países. Debido a que los valores medios normales son variables entre una población y otra, se hace necesario definir nuestros valores medios para así poder establecer nuestros propios límites de normalidad. Si no existe una curva de valores medios normales no se puede analizar ningún resultado aislado de esta prueba, pues no habría posibilidad de calcular los múltiplos de la mediana.

El objetivo del estudio fue crear la curva de valores medios normales de la concentración de AFP sérica materna para las embarazadas costarricenses, que corresponden al área de atracción del Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia.

## Materiales y Métodos

El presente estudio es un estudio censal, ya que se atendieron todas aquellas mujeres que cumplieran los requisitos de inclusión por espacio de 4 meses.

La población seleccionada fue las primeras 124 pacientes (casos nuevos) que acudieron a la Sección de Ginecoobstetricia del Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia durante los meses de setiembre de 1995 a enero de 1996 y cumplieran con los siguientes requisitos: con 12 semanas o menos de embarazo, raza caucásica blanca, sin antecedentes médicos ni antecedentes de consumo de medicamentos.

Al momento de identificar la paciente como apta para ingresar al estudio, se le solicitó consentimiento escrito para las tomas de

muestras sanguíneas. A estas pacientes seleccionadas se les realizó ese mismo día un ultrasonido obstétrico de base con el fin de confirmar la edad gestacional y descartar embarazo múltiple o aborto retenido asintomático.

A cada paciente de éstas se le programó 6 tomas de muestras sanguíneas para AFP cada semana, desde la semana 15 hasta la 20 de edad gestacional (completas), dando un total de 774 determinaciones. De ese total pudimos realizar únicamente 554 determinaciones que corresponden a un porcentaje de respuesta del 72%. Dichas muestras se tomaron en el laboratorio Clínico del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia y fueron procesadas por duplicado, en el laboratorio de Radioinmunoensayo del Inciensa utilizando un ensayo inmunoradiométrico con dos sitios de unión. Primero se utiliza un anticuerpo monoclonal inmovilizado por una fase sólida y un segundo anticuerpo monoclonal marcado con I125 (Alpha-1-fetoprotein immunoradiometric assay, Immuno-metrics, WHO Collaborating Centre for Immunoassay, Hammersmith Hospital, London, U.K.).

El anticuerpo anti AFP en fase sólida y el anticuerpo marcado anti AFP son incubados con el suero materno por 90 minutos. El anticuerpo en fase sólida captura la AFP, la cual se une al trazador. El anticuerpo marcado con I125 que no se une es removido por centrifugación, seguido por aspiración. Se determina el número de cuentas por minuto en un contador gamma modelo 12 (Diagnostic Products Corporation). El número de cuentas en el precipitado es proporcional a los niveles de AFP presentes. El análisis de los resultados lo realiza el aparato mediante la transformación logit-log de los datos, el análisis de los cuatro parámetros (unión máxima, unión no específica, cuentas totales y dosis al 50%).

Los parámetros de control de calidad interna de los ensayos realizados, tanto de la variabilidad intra- e interensayo de los sueros control como de la unión máxima y la unión no específica, mostraron ser adecuados según las recomendaciones del fabricante.<sup>15</sup>

El análisis estadístico de la información se realizó con el programa Excel de Microsoft Office 97 y el programa PC/RIA, Versión 2 del Organismo Internacional de Energía Atómica.

## Resultados

Los niveles de AFP durante la gestación pueden observarse en la Figura 1. La línea central se ha obtenido uniendo los valores de la mediana de cada una de las semanas estudiadas. Las líneas superior e inferior se han obtenido de forma semejante para los múltiplos de la mediana (MM) 2.5 y 0.25, respectivamente.

En el Cuadro 1 se muestran los valores de la mediana al determinar la AFP sérica entre las semanas 15 y 20, así como sus múltiplos. Los límites de confiabilidad en que se encuentran los valores de la mediana son de 24-57 KU/l, mientras que el múltiplo de 2.5 se sitúa entre 60-143 KU/l.

**Cuadro 1**  
**Niveles de Alfafetoproteína (AFP) de mujeres embarazadas**  
**con productos sanos, según semana de gestación**  
**Costa Rica, 1995-1996**

|             | Semana 15 | Semana 16 | Semana 17 | Semana 18 | Semana 19 | Semana 20 |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>n</i>    | 108       | 106       | 93        | 91        | 81        | 75        |
| Mediana     | 23,8      | 29,8      | 32,4      | 42,5      | 46,2      | 57,2      |
| 0.25 MM     | 6,0       | 7,4       | 8,1       | 10,6      | 11,6      | 14,3      |
| 2.5 MM      | 59,6      | 74,4      | 81,0      | 106,2     | 115,5     | 143,1     |
| D. estándar | 11,2      | 13,9      | 15,0      | 40,6      | 19,5      | 24,4      |
| Valor alto  | 73,3      | 89,4      | 92,8      | 387,7     | 120,1     | 128,4     |
| Valor bajo  | 7,6       | 8,4       | 10,8      | 14,6      | 5,8       | 8,1       |

**Niveles séricos de Alfafetoproteína (AFP), en mujeres**  
**embarazadas con productos sanos, según semana**  
**gestacional Costa Rica, 1995-1996**

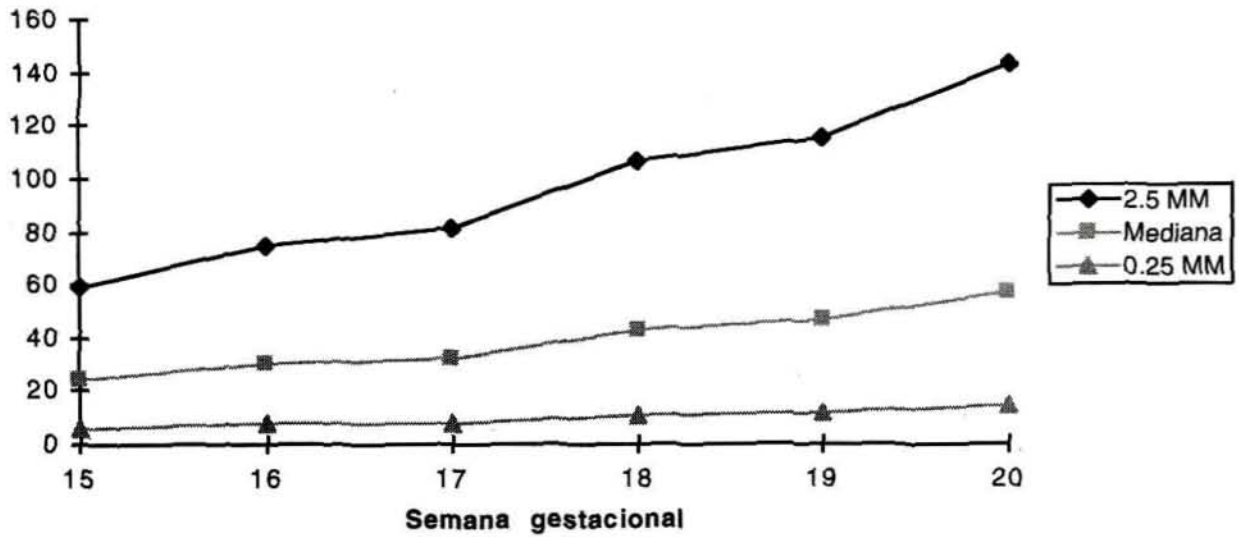


Figura 1

Los parámetros de control de calidad interna se observan en el Cuadro 2, con valores de unión máxima, unión no específica y RER de 47.6, 0.63 y 7.9 %, respectivamente. Con relación a los sueros control, tanto la muestra de concentración alta como la baja mostraron valores dentro de los límites de confianza establecidos por la casa comercial.<sup>14</sup>

## Discusión

En 1973, Brock y Sutcliffe fueron los primeros en advertir la relación entre los defectos abiertos del tubo neural y el aumento en los niveles de AFP en el líquido amniótico.<sup>6</sup> Luego de 1977, en un estudio colaborativo británico, se comprobó la eficacia de la medición de los niveles séricos de alfa-fetoproteína y su relación con defectos del tubo neural, determinándose que la medición de la misma en suero materno constituye un método muy eficaz para identificar a las mujeres con mayor peligro de defectos del tubo neural en sus fetos.<sup>2</sup> Sin embargo, como prueba de investigación masiva, la valoración de la AFP sérica no revela todos los defectos del tubo neural. Los mejores índices de descubrimiento de aproximadamente 90% para la espina bífida abierta se obtienen si la prueba se efectúa entre las semanas 16 y 18 de gestación; las pruebas efectuadas antes de las 15 semanas completas de la gestación no descubren una proporción adecuada de embarazos afectados para tener utilidad.<sup>7</sup>

Es importante recordar que, si bien la medición de AFP en líquido amniótico es una prueba diagnóstica, la AFP sérica materna es sólo un medio de detección inicial y el incremento de este parámetro indica la necesidad de nuevos estudios.<sup>1</sup>

Como lo muestra el estudio británico, los valores absolutos de las concentraciones de AFP ofrecen importantes variaciones regionales, de forma tal que los valores de la mediana deben establecerse en cada región o grupo poblacional.<sup>8</sup> Además los valores deben individualizarse en cada paciente, pues no sólo la

edad gestacional debe tomarse en cuenta para interpretar los resultados. Por ejemplo, se debe considerar:

1. Peso materno: mujeres más pesadas tienen niveles menores de dicha protefna, quizá como consecuencia del efecto diluyente de un mayor volumen de sangre.<sup>9,10</sup>
2. Raza: las mujeres de raza negra tienen niveles mayores que las blancas, orientales o de origen hispano.<sup>1</sup>
3. Diabéticas: las mujeres diabéticas normalmente tienen niveles menores (20%) que las no diabéticas.<sup>1</sup>
4. Embarazo múltiple: los gemelos en promedio producen el doble de AFP que el feto único y mayores niveles de AFP sérica materna.<sup>1</sup>
5. Ingesta de medicamentos: los niveles de AFP sérica materna disminuyen en las usuarias de alfa-metildopa y fenotiacinas.

Los valores de la concentración de AFP se expresan como múltiplos del valor medio, que se obtienen dividiendo cada resultado de la medición sérica de AFP entre la media calculada para la población de una determinada edad gestacional. Se considera límite normal superior 2.5 múltiplos de la mediana y límite inferior 0.5 múltiplos de la mediana.<sup>11</sup>

El límite de 2.5MM es el más utilizado en la literatura y si lo aumentamos, disminuiríamos la población que requiere futuros estudios para la detección de DTN y también se aumentaría la población de falsos negativos.

La utilización del límite de normalidad en múltiplos de la mediana (MM) en vez de percentiles se debe a que el procedimiento presenta un cálculo más sencillo y más estable, dado que la proporción de gestaciones afectadas con niveles de AFP

**Cuadro 2**  
Parámetros de Control de Calidad Interno  
IRMA-Alfafetoproteína

|                                | Porcentaje  | Referencia     |
|--------------------------------|-------------|----------------|
| Unión Máxima (Umax)            | 47,6 ± 18,9 | 30 - 50%       |
| Unión no Específica (UNE)      | 0,63 ± 0,5  | Menor de 5%    |
| Relación error respuesta (RER) | 7,9 ± 4,1   | Menor de 10%   |
| Suero Control-A                | 91,8 ± 9,9  | 80 - 110 UKI/1 |
| Suero Control-B                | 9,2 ± 2,1   | 8 - 10 UKI/1   |

Número de observaciones = 9

superiores a un múltiplo dado de mediana es poco probable que varíe de forma significativa entre centros o en el tiempo.<sup>12</sup>

Para llevar a cabo un programa de tamizaje, cada laboratorio debe establecer sus valores de referencia para AFP sérica materna entre la semana 15 y 20 de gestación para su propia población, la cual debe revisar periódicamente y ajustar sus resultados de acuerdo al peso y raza de la mujer embarazada.

La validez del ensayo inmunoradiométrico se demuestra tanto con la aceptabilidad de los resultados de los sueros control, así como de los valores obtenidos en este estudio, los cuales concuerdan con los rangos de referencia según las especificaciones del fabricante,<sup>14</sup> ya que mujeres normales no embarazadas deben tener menos de 25 KU/l. En edades gestacionales de 16 a 20 semanas, el máximo aceptable es de 60-100 KU/l. En nuestro estudio fue de 60-143 KU/l.

La AFP no es un marcador diagnóstico ni específico de los DTN u otras malformaciones congénitas, ya que su valor debe ser interpretado junto con los resultados de otros marcadores bioquímicos, ultrasonido y amniocentesis, con el fin de optimizar el diagnóstico prenatal, disminuyendo así las posibilidades de falsos positivos y negativos.

Las pruebas de tamizaje de AFP materna deben formar parte del cuidado obstétrico de rutina, pero la decisión de efectuar esta determinación deberá ser voluntaria, ya que a partir del resultado que se obtenga, se deberá continuar con estudios adicionales para el mejor manejo del embarazo y el parto. Además, muchas parejas por razones éticas o religiosas no quieren ser confrontadas con el dilema que implica un resultado de AFP anormal.<sup>2</sup> Aproximadamente, el 4% de los embarazos mostrarán elevaciones anormales de AFP sérica, por lo que deberá realizarse un examen de ultrasonido de nivel II. Si este examen no explica la causa de AFP sérica elevada, se deberá realizar una amniocentesis para determinarla en el líquido amniótico y hacerle un cariotipo.

Las ventajas del tamizaje prenatal son:

1. en el caso de que no haya impedimento legal, el embarazo se puede interrumpir, especialmente en el supuesto de defecto grave o fatal (anencefalia, trisomías, etc.),
2. el manejo del embarazo, del parto y del recién nacido se puede variar para ajustarse a los nuevos requerimientos, de manera de minimizar el daño ocasionado por el defecto (parto por cesárea para evitar el daño medular en la espina bífida y cirugía neonatal),
3. el diagnóstico precoz brinda tiempo suficiente antes del parto para prepararse de la manera más adecuada a recibir a un niño afectado y así minimizar el impacto y el rechazo al momento del parto.

## Agradecimiento

Se agradece la colaboración de la Dra. Lowela Cunningham Lucas en la preparación de las figuras y a la Dra. Isabel Castro Volio su apoyo para que el proyecto se llevara a cabo bajo el Programa de Investigación "Diagnóstico Prenatal" que ella coordina. Este estudio recibió financiamiento del Organismo Internacional de Energía Atómica y de la Universidad de Costa Rica.

## Abstract

The present study focuses on the normal mean values of AFP in 124 Costa Rican pregnant women. In these women, 554 determinations were done between the 15th and 20th week of gestation. For this purpose, an IRMA test was used and normal values were established. The concentration values of AFP were expressed as multiples of the median, considering a value of 2.5 MM as the normal superior limit and of 0.25 as the inferior limit. The confidence limits of the median were 24-57 KU/l and the 2.5MM value was located between 60-143 KU/l.

## Referencias

1. Macri JN, Baker D, Baim R. Diagnosis of neural tubes defects by evaluation of amniotic fluid. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24(4): 1121-1131.
2. United Kingdom Collaborative Study: Maternal serum alpha-feto protein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1977; 1: 323-332.
3. Cuenca P, Arias E. Malformaciones congénitas en el Hospital Calderón Guardia; frecuencia y estudio citogenético. *Rev Med Hosp Nal Niños* 1985; 20 (1): 97-109.
4. Barrantes R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. II (Estudio retrospectivo hospitalario de caso-control). *Acta Med Costarric* 1985; 28 (1): 49-56.
5. Montero ME, Umaña L, Fernández M. Aspectos estadísticos de las malformaciones congénitas en Costa Rica. 1987. Inciensa. 23p.
6. Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1972; ii: 197-199.
7. Leonard C. A serum AFP screening for neural tube defects. *Clin Obst Gynecol* 1981; 24(4): 1121-1131.
8. Monleón FJ. Alfa-fetoproteína sérica materna en la gestación. *Clin Invest Gin Obst* 1989; 16(4):141-144.
9. Adams MJ, Windham GC, James LM. Clinical interpretation of maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 241-254.

10. Macri NJ. Maternal serum alpha-fetoprotein screening, maternal weight and detection efficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 758-760.
11. Schinittger A. Regional variations in test results obtained within a uniform program for alpha-fetoprotein screening in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; supl. 119: 25-31.
12. Schinittger A, Kjessler J. Alpha-fetoprotein screening in obstetric practice and the use of differential action limits. *Acta Obstet Gynecol* 1984; 119, 33-41.
13. Barrantes R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica, mortalidad, registro y vigilancia. *Acta Med Costarric* 1980; 23 (2):119-131.
14. Immunometrics Ltd, U.K. "Alpha-fetoprotein Immunometrics Assay" Versión 3.2, July 1996. London, U.K.
15. Piyasena R D, Lafranco G. Radioimmunoassay data processing program for IBM/PC computer. A user's manual. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1989: 11-54 (IAEA-TECCDOC-509).