



Universidad
Nacional
de Loja

Universidad Nacional de Loja

Facultad de la Salud Humana

Carrera de Laboratorio Clínico

**“Alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas:
revisión sistemática”**

Trabajo de Integración Curricular,
previo a la obtención del título de
Licenciado en Laboratorio Clínico

AUTOR

José David Jimbo Chano

DIRECTORA

Lcda.: Gladys Margoth Jumbo Chuquimarca

Loja – Ecuador

2024

Certificación.



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Sistema de Información Académico
Administrativo y Financiero - SIAAF

CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **Jumbo Chuquimarca Gladys Margoth**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas: revisión sistemática.**, perteneciente al estudiante **JOSE DAVID JIMBO CHANO**, con cédula de identidad N° **0750349011**.

Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 4 de Marzo de 2024



GLADYS MARGOTH
JUMBO CHUQUIMARCA

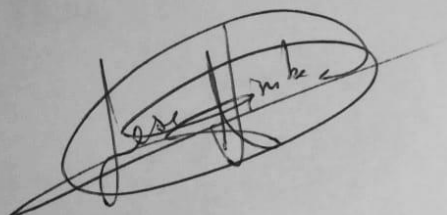
F) _____
DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN
CURRICULAR

Autoría.

Autoría.

Yo, **José David Jimbo Chano**, declaro ser autor/a del presente trabajo de integración curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi trabajo de integración curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

Firma:

A handwritten signature in black ink, enclosed within a hand-drawn oval. The signature is stylized and appears to read 'José David Jimbo Chano'.

Cédula de Identidad: 0750349011

Fecha: 21-03-2024

Correo electrónico: jose.jimbo@unl.edu.ec

Teléfono o Celular: 0939681358

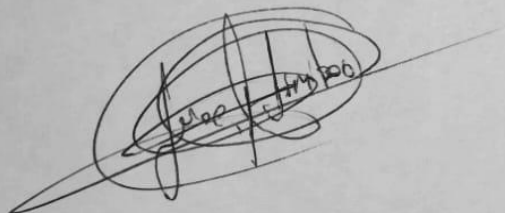
Carta de autorización del Trabajo de Integración Curricular por parte del autor para la consulta de producción parcial o total, y publicación electrónica de texto completo.

Yo **José David Jimbo Chano** declaro ser autor del trabajo de integración curricular titulado **“Alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas: revisión sistemática”** como requisito para optar el título de **Licenciado en Laboratorio Clínico** autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RI, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del trabajo de integración curricular que realice un tercero. Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, el veintiuno de marzo del dos mil veinticuatro.

Firma:



Autor: José David Jimbo Chano

Cédula: 0750349011

Fecha: 21-03-2024

Dirección: Celi Román y Benjamín Pereira

Correo electrónico: jose.jimbo@unl.edu.ec

Teléfono o Celular: 0939681358

DATOS COPLEMENTARIOS

Director de Tesis: Lcda. Gladys Margoth Jumbo Chuquimarca.

Dedicatoria

Dedico el esfuerzo de realizar este proyecto de integración primeramente a Dios quien fue el que me dio la oportunidad y dedicación de seguir adelante a pesar de todo y culminar con la investigación.

A mi padre y abuelo que desde el cielo me han cuidado desde pequeño, han observado mi día a día y espero hacerlos sentir orgullosos con la culminación de mi carrera universitaria.

A mi madre, abuela, padrastro y hermana que día a día se esfuerzan por ayudarme a terminar mis estudios, me han dado todo su apoyo y nunca desisten a pesar de las adversidades, dedico la culminación de este proyecto a ellos, mis seres más queridos.

José David Jimbo Chano.

Agradecimiento

Quiero agradecer principalmente a Dios por la vida y la oportunidad de culminar con el presente proyecto y con una buena etapa de mi vida.

A mi directora de trabajo de integración curricular, Lic. Gladys Margoth Jumbo Chuquimarca, quien siempre estuvo presta a ayudarme y guiarme con sus conocimientos para poder culminar la presente investigación.

A mi docente de integración curricular Lic. Alicia Villavicencio Obando, quien también compartió sus conocimientos conmigo y me ayudó en el desarrollo de mi proyecto.

A todos los docentes de laboratorio clínico de la universidad nacional de Loja, que a lo largo de mi carrera universitaria me enseñaron y me formaron paso a paso, para al día de hoy poder cumplir mis metas y objetivos.

José David Jimbo Chano.

Índice de contenido.

Certificación.....	ii
Autoría.....	iii
Carta de autorización del Trabajo de Integración Curricular por parte del autor para la consulta de producción parcial o total, y publicación electrónica de texto completo.....	iv
Dedicatoria.....	v
Agradecimiento.....	vi
Índice de contenido.....	vii
Índice de tablas.....	ix
Índice de figuras.....	ix
Índice de anexos.....	ix
1. Título.....	10
2. Resumen.....	11
2.1. Abstrac.....	12
3. Introducción.....	13
4. Marco teórico.....	16
4.1. Definición de malformaciones prenatales.....	16
4.2. Antecedentes epidemiológicos.....	16
4.3. Causas de malformaciones prenatales.....	17
4.3.1. Genéticos.....	17
4.3.2. Afecciones durante el embarazo.....	18
4.3.3. Causas desconocidas.....	18
4.4. Población de riesgo a desarrollar malformaciones.....	18
4.4.1. Mujeres de edad avanzada.....	18
4.4.2. Ocupación en el área de salud humana.....	19
4.4.3. Población expuesta a agentes tóxicos.....	19
4.4.4. Mujeres sometidas a quimioterapias previo a un embarazo.....	20
4.4.5. Consumo de agentes teratógenos previo o durante el embarazo.....	20
4.5. Análisis laboratoriales para el diagnóstico de malformaciones prenatales.....	21
4.5.1. Gonadotropina coriónica humana (hCG).....	21
4.5.2. 3-estriol no conjugado (uE3).....	21
4.5.3. Inhibina A.....	22
4.5.4. Proteína plasmática A (PAPP-A).....	22
4.6. Alfafetoproteína (AFP).....	22
4.7. Métodos de cuantificación de alfafetoproteína.....	23
4.7.1. Ensayo inmunoenzimático (ELISA).....	23

4.7.2. <i>Quimioluminiscencia (CLIA)</i>	23
4.7.3. <i>Valores de AFP</i>	24
4.7.4. <i>Malformaciones genéticas que presentan alteraciones de la alfafetoproteína</i>	24
5. Metodología	27
5.1. Diseño del estudio	27
5.2. Criterios de elegibilidad	27
5.3. Fuentes de información	27
5.4. Estrategia de búsqueda y selección del estudio	28
5.5. Proceso de recopilación y extracción de datos	30
5.6. Lista de datos	30
5.7. Evaluación de la calidad de los estudios	30
5.8. Síntesis de resultados	31
6. Resultados	32
7. Discusión	35
8. Conclusiones	39
9. Recomendaciones	40
10. Bibliografía	41
11. Anexos	46

Índice de tablas.

Tabla 1. Identificar la relación entre los niveles de alfafetoproteína y malformaciones congénitas presente en gestantes. 33

Tabla 2. Determinar la población de riesgo a desarrollar malformaciones congénitas. 34

Índice de figuras.

Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de estudios según el modelo Prisma. 29

Índice de anexos.

Anexo 1. Certificado de pertinencia y aprobación del tema de trabajo de integración curricular. 46

Anexo 2. Designación de director de trabajo de integración curricular. 47

Anexo 3. Tabla de características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. 48

Anexo 4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en esta revisión. 51

Anexo 5. Evaluación de calidad de la revisión sistemática. 52

Anexo 6. Certificado de aprobación de cambio de tema del trabajo de integración curricular. 53

Anexo 7. Certificado de aprobación de cambio de objetivos del trabajo de integración curricular. 54

Anexo 8. Certificado de traducción del resumen. 55

1. Título.

“Alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas: revisión sistemática”

2. Resumen.

Las malformaciones congénitas son anomalías que pueden alterar órganos o sistemas del cuerpo humano, pueden desarrollarse desde el primer trimestre de gestación o desde la embriogénesis debido a una gran cantidad de factores, se clasifican en mayores y menores según su grado de afectación y son una de las principales causas de muerte prenatal a nivel mundial; la alfafetoproteína es una glicoproteína oncofetal, producida en el hígado fetal y el saco vitelino, alcanza sus niveles máximos entre la semana 16 y 18 de gestación, por lo cual es ideal realizar un examen de AFP dentro de este periodo de tiempo, esta proteína, tiende a alterarse frente a alguna anomalía, complicación o malformación en el feto, sirviendo como indicador de alguna anomalía presente en el embarazo; por esta razón se realizó esta investigación con el fin de identificar la relación entre los niveles de alfafetoproteína y malformaciones congénitas, así como también determinar el grupo etario con mayor riesgo de desarrollar malformaciones. De los 9 artículos incluidos en la presente revisión sistemática se pudo evidenciar que gran cantidad de casos de anomalías cromosómicas presentan niveles disminuidos, mientras que, defectos de la pared abdominal presentan niveles elevados de alfafetoproteína, al igual que ciertos casos de defectos de tubo neural, sin embargo, hubo presencia de malformaciones congénitas en gestantes donde los valores de AFP permanecían normales debido a ciertos factores como: edad gestacional, integridad de la muestra, manipulación y almacenamiento de la misma, además, se pudo observar que el grupo mayormente afectado por malformaciones son gestantes jóvenes, menores de 35 años, lo cual puede ser causado por falta de cuidado durante el embarazo, nutrición, exposición a radiación, contaminación, contacto con agentes teratógenos.

Palabras clave: alfafetoproteína, malformaciones congénitas, embarazo de riesgo.

2.1. Abstrac.

Congenital malformations are anomalies that can alter organs or systems of the human body, they can develop from the first trimester of gestation or from embryogenesis due to a large number of factors, they are classified into major and minor according to their degree of affectation and are one of the main causes of prenatal death worldwide; alpha-fetoprotein is an oncofetal glycoprotein, produced in the fetal liver and yolk sac, reaches its maximum levels between the 16th and 18th week of gestation, so it is ideal to perform an AFP test within this period of time, this protein tends to be altered in front of any abnormality, complication or malformation in the fetus, serving as an indicator of any abnormality present in pregnancy; For this reason, this research was carried out in order to identify the relationship between alpha-fetoprotein levels and congenital malformations, as well as to determine the population at risk of developing malformations. From the 9 articles included in the present systematic review, it could be evidenced that a large number of cases of chromosomal anomalies present decreased levels, while, abdominal wall defects present elevated levels of alpha-fetoprotein, as well as certain cases of neural tube defects, however, there was presence of congenital malformations in pregnant women where AFP values remained normal due to certain factors such as: gestational age, sample integrity, sample handling and storage, in addition, it could be observed that the group mostly affected by malformations are young pregnant women, under 35 years of age, which may be caused by lack of care during pregnancy, nutrition, exposure to radiation, contamination, contact with teratogenic agents.

Key words: alpha-fetoprotein, congenital malformations, risk pregnancy.

3. Introducción.

Una de las fases en el ciclo de vida de las personas, que la mayoría anhelan experimentar, es el poder concebir, convertirse en padres, esto conlleva una gran responsabilidad de cuidado, amor y protección, el cual es crucial tanto en las primeras etapas de gestación como en su desarrollo infantil; por lo que una de las principales preocupaciones entre los padres que están esperando un hijo, es que este desarrolle una malformación congénita (MC). Las malformaciones son anomalías estructurales y funcionales que pueden afectar una o más áreas del cuerpo humano, produciendo discapacidades físicas o mentales y en ciertos casos, la muerte. Las malformaciones son clasificadas en mayores y menores según su grado de afección; una MC mayor es aquella que produce limitaciones significativamente importantes en las áreas social, motriz, biológica y psicológica del individuo afectado; por otro lado, las MC menores son aquellas con un grado de afección bajo y no cumplen con las condiciones mencionadas anteriormente, al no presentar secuelas estéticas importantes, pueden representar una variación normal de la población (Navarrete et al. 2013).

Las malformaciones congénitas generalmente suelen desarrollarse en las primeras ocho semanas de gestación, según un estudio realizado por (Valdés et al, 2018), se estima que el 47% de las MC se desarrollan a partir de causas desconocidas, 25% son de origen genético, 25% producto de una combinación entre factores ambientales y genético; y el 3% son causadas por factores teratógenos, los cuales son agentes externos que inducen o aumentan el riesgo al desarrollo de una malformación, estos agentes pueden ser físicos, químicos o biológicos. Según la (OMS, 2023), anualmente alrededor de 240000 recién nacidos mueren en sus primeros 28 días de vida y otros 170000 entre el primer mes y los 5 años de edad debido a malformaciones congénitas; nueve de cada diez niños afectados residen en países de bajo y mediano ingreso. Según (PAHO, 2020), en América Latina y el Caribe, las malformaciones son la causa de uno de cada cinco muertes neonatales en los primeros 28 días de vida, además, la tasa de mortalidad neonatal en el año 2017 fue de 10 defunciones por cada 1000 recién nacidos. En Ecuador, en el año 2019, las malformaciones congénitas fueron consideradas como la segunda causa de muerte neonatal con 940 muertes (20.3%) (Jácome et al, 2020). En Loja – Ecuador, en el hospital Isidro Ayora, se obtuvo una prevalencia de malformaciones congénitas del 9.79% (Masapanta et al, 2020). Según la (OMS, 2023) las malformaciones con mayor frecuencia son los defectos cardíacos, defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia, encefalocele y iniencefalia), defectos de la pared abdominal (onfalocele y gastrosquisis) y anomalías cromosómicas

Trisomía 21(síndrome de Down), Trisomía 13 (síndrome de Patau), Trisomía 18 (síndrome de Edwards).

Un buen control prenatal es de suma importancia, ya que, un diagnóstico temprano de alguna malformación congénita, permitirá una adecuada intervención por parte del médico tratante; el chequeo prenatal se basa en la aplicación de un panel de análisis laboratoriales junto a pruebas de imagen, dentro de las pruebas de primer trimestre (11 – 13 semanas) se encuentran: prueba de gonadotropina coriónica humana (hCG), proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la ecografía; dentro de las pruebas del segundo trimestre (15 – 20 semanas) se encuentran: alfafetoproteína (AFP), hCG, estriol libre (uE3) e inhibina A, junto a la ecografía de detección de anomalías; dentro de las pruebas de diagnóstico o finales se encuentran: ecografía de alta resolución, muestreo de vellosidades coriónicas (CVS), amniocentesis AFP-acetilcolinesterasa (ACE) (CDC, 2022).

La alfafetoproteína es una glicoproteína producida en el hígado fetal y el saco vitelino durante el desarrollo fetal, esta proteína tiene gran afinidad con el oxígeno, por lo que, cumple el papel de transportarlo, reemplazando la función de la hemoglobina fetal; la AFP puede cuantificarse mediante suero, plasma y líquido amniótico, los niveles de alfafetoproteína alcanzan su concentración máxima en el segundo trimestre, por ende, se recomienda hacer el examen de AFP durante este periodo de tiempo para obtener resultados confiables; el valor de este analito será estandarizado según cada laboratorio clínico. La variación en las características estructurales y concentración de esta proteína en gestantes puede ser de gran utilidad para la detección de anomalías y malformaciones fetales, generalmente los niveles de AFP tienen a alterarse dependiendo de la malformación presente en el feto; en las trisomías (21, 13, 18) la concentración de AFP disminuye debido al desarrollo anormal del feto a partir del aumento de un cromosoma y durante el segundo trimestre, cuando debería alcanzar la concentración máxima de AFP, se mantiene disminuida por la baja producción de la misma; en malformaciones como defectos de la pared abdominal, defectos del tubo neural, los niveles de AFP se elevan dependiendo de la afección del defecto presente, además, en las malformaciones presentes en estos grupos, la barrera placentaria se altera a tal nivel de disparar grandes concentraciones de AFP al suero materno, por lo que, los niveles obtenidos se presentan elevados; por otro lado, existen cierto tipo de malformaciones congénitas, que al estar presente en el feto no producen una alteración en la concentración de AFP como anomalías del corazón, estructurales o del riñón (Maldonado et al, 2015).

Los datos estadísticos obtenidos acerca del porcentaje de mortalidad prenatal provocado por malformaciones congénitas, generan preocupación en las gestantes y futuras gestantes, debido al grado de afectación que causan, además, una relación directa entre concentración de alfafetoproteína y malformaciones congénitas es de gran interés, debido a que gracias a este índice se puede relacionar ambas variables, contribuyendo de manera efectiva en el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas, debido a esto se ha buscado despejar la siguiente incógnita, ¿la alteración en los niveles de alfafetoproteína depende de la malformación congénita presente?; por lo que, el objetivo en el desarrollo de la presente revisión sistemática es identificar la relación entre los niveles de alfafetoproteína con malformaciones congénitas y determinar el grupo etario mayor riesgo de desarrollarlas; además, mediante esta revisión se busca brindar todos los datos obtenidos acerca de dicha relación y aportar información actualizada a la comunidad científica para futuras investigaciones relacionadas al tema o con un enfoque de estudio similar.

4. Marco teórico.

4.1. Definición de malformaciones prenatales.

Las malformaciones congénitas son trastornos que abarcan una amplia variedad de alteraciones estructurales o funcionales en el desarrollo fetal, que pueden alterar la forma, función o estética de un tejido, órgano o sistema y en algunos casos, el deceso de la persona, generalmente una malformación se desarrolla en los dos primeros meses de gestación y su diagnóstico puede realizarse en el periodo prenatal o postparto, en ciertos casos, se pueden corregir alguna alteración o anomalía mediante una intervención quirúrgica como el síndrome de moebius o espina bífida, mientras que otras malformaciones llegan a afectar el desarrollo del neonato posterior al nacimiento produciendo limitaciones importantes tanto en las áreas biológica, psicológica y social del individuo, estas alteraciones se denominan malformaciones congénitas mayores, consideradas como la segunda causa de mortalidad infantil en América Latina y como la cuarta a nivel mundial (Ojeda et al, 2018).

La frecuencia de MC en nacidos vivos es de 2 a 3% y en muertes fetales de 15 a 20% y dentro de estas anomalías se pueden encontrar: craneosinostosis, defectos del corazón, atresia pulmonar, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, tetralogía de Fallot, atresia tricuspídea, defectos del tubo neural (anencefalia, encefalocele, espina bífida), reducción de extremidades, gastrosquisis, labio hendido, hipospadias, microcefalia, onfalocele, síndrome de Down, etc. (Calderón et al, 2017).

4.2. Antecedentes epidemiológicos.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se calcula que 7,9 millones de neonatos son afectados a lo largo de su vida debido a malformaciones congénitas a nivel mundial y anualmente causan alrededor de 3,2 millones de discapacidades (OMS, 2023). Un estudio publicado en el año 2016 registra un total de 117 MC en 98 de 4,097 recién nacidos en un hospital de segundo nivel de Sinaloa (Rojas et al, 2017); en el departamento de Caldas, Colombia, entre el año 2016 y 2017 tuvieron lugar 18,979 nacimientos de los cuales 282 presentaron MC (Villegas et al, 2022); según datos obtenidos de la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC), en el año 2016, se registraron un total de 305.452 nacimientos, de los cuales 4859 presentaron anomalías congénitas mayores, representando una prevalencia de 1.59% (Groisman et al, 2018); en Bolivia se calcula que 2-5% de los recién nacidos presentan algún defecto congénito (Gonzales, 2015); en Brasil, se estima una prevalencia de 14 casos de espina bífida por cada 10.000 nacimientos, 5 – 7 casos de anencefalia

por cada 10.000 y la suma de las anomalías congénitas del tubo neural asciende a 24 por cada 10.000 nacimientos (Correia et al, 2022).

En América latina la prevalencia de malformaciones es de alrededor de 5% por lo que a en el año 2019 la OPS aplicó un sistema de vigilancia en 12 países de América Latina, con el fin de comprender mejor el desarrollo y frecuencias de las malformaciones genéticas y buscar la manera de mejorar su calidad de vida (OPS/OMS, 2019).

En Ecuador en el año 2019, las malformaciones congénitas fueron consideradas como la causa principal de fallecimientos de niños entre 0 y 11 años con un registro total de 1729 muertes (Espinoza et al, 2020).

4.3. Causas de malformaciones prenatales.

A lo largo de la historia, científicos e investigadores han intentado justificar el desarrollo de malformaciones al asociarlas con factores de riesgo, de los cuales se han evidenciado los siguientes: factores genéticos, socioeconómicos, nutricionales, físicos, patológicos, ambientales, etc. (Ojeda et al, 2018).

4.3.1. Genéticos.

Los cromosomas son los medios de transporte del material genético que heredan los padres a los hijos, son un total de 46 cromosomas, 23 provenientes del padre y 23 de la madre, cuando ocurre una alteración cromosómica ya sea que falten o al contrario se dupliquen puede desarrollar malformaciones congénitas como: trisomía 21, trisomía 13 o 18 lo que aumenta el riesgo de muerte neonatal, discapacidad intelectual, estructural, funcional y otras anomalías, cabe recalcar que además de los antecedentes genéticos que uno o ambos padres puedan tener, la actividad sexual entre miembros de la misma familia, influye en el desarrollo de alteraciones genéticas. Dentro del grupo de alteraciones genéticas se puede encontrar las siguientes: herencia autosómica dominante (corresponde a una alteración genética que puede ser transmitida al hijo si uno de los padres la tiene); herencia autosómica recesiva (en este caso ambos padres deben ser portadores del mismo gen alterado para transmitirla al hijo como la enfermedad de Tay-Sachs); anomalías de gen único (consiste en un solo alelo mutado dominante, el cual predispone sobre el recesivo, es decir, el feto solo necesita heredar el alelo dominante mutado para presentar el rasgo o la enfermedad); afecciones ligadas al cromosoma X (este tipo de alteración afecta principalmente a los hombres debido al hecho de su material genético contiene un solo cromosoma X y uno Y, por lo que necesita un gen mutado para manifestar la enfermedad, por el contrario, las mujeres necesitan heredar dos copias del gen mutado para presentar

completamente la enfermedad, sin embargo, al portar un gen mutado pueden transmitirlo a sus hijos varones) (Szilagyi et al, 2019).

4.3.2. Afecciones durante el embarazo.

Una investigación a los padres es de gran importancia al planificar un embarazo para conocer el riesgo de que un hijo desarrolle una malformación congénita, así mismo el cuidado durante el periodo gestacional debe ser muy meticulosos para evitar alteraciones al bebe; el consumo de ciertos medicamentos utilizados en quimioterapia o radioterapia previo a un embarazo, pueden alterar el material genético de la madre, lo que puede causar anormalidades al feto, al igual, el consumo de sustancias psicotrópicas, bebidas alcohólicas, exposición frecuente a radiación por rayos X, además, existen sustancias tóxicas que contaminan el aire, agua, alimentos, usadas comúnmente en la agricultura como son los agentes teratógenos, agroquímicos o plaguicidas, utilizados para eliminar insectos, plagas, roedores, animales no deseados, todos estos factores pueden influir en un mal desarrollo fetal y producir una malformación (Ojeda et al, 2018).

4.3.3. Causas desconocidas.

Pese al gran número de investigaciones y análisis laboratoriales realizados en muchos de los casos de malformaciones prenatales, aún no se conoce la causa de la todos los trastornos genéticos, por lo que queda una gran incógnita sobre el origen de ciertas MC (Szilagyi et al, 2019).

4.4. Población de riesgo a desarrollar malformaciones.

4.4.1. Mujeres de edad avanzada.

Durante los últimos años la planificación de un embarazo se posterga durante un tiempo muy prolongado debido a diferentes causas: profesionales, culturales o sociales; generalmente estos casos se presentan con mayor frecuencia en mujeres que buscan tener una estabilidad económica, desarrollo personal, sentimental, emocional y profesional antes de concebir un hijo, lo cual ha llevado a tener un incremento de gestantes de edad avanzada como mujeres de 40 años de edad o mayores; las complicaciones que se presentan en estos casos pueden clasificarse en complicaciones maternas y fetales, pudiendo provocar ruptura prematura de membranas, muerte materna, aborto espontáneo, etc. Las complicaciones del recién nacido que se presentan con mayor frecuencia son el bajo peso, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria, mortalidad neonatal y por otra parte se estima que un embarazo en mujeres de alrededor 35 y

40 años puede incrementar en 1 y 2,5% la probabilidad de que se desarrolle una malformación fetal (Macías et al, 2018).

4.4.2. Ocupación en el área de salud humana.

Dentro del área de salud, especialmente en hospitales se trabaja con el uso de rayos X, debido a su gran aporte en el diagnóstico médico ya que se puede visualizar una lesión, rotura o anomalía del organismo, sin embargo, la exposición prolongada a la radiación ionizante de los rayos X puede comprometer la integridad del material genético, provocando cambios genéticos como supresiones y ruptura de una o dos cadenas del ADN; el efecto de la radiación varía dependiendo del tiempo e intensidad; una exposición prolongada y recurrente a rayos X puede inducir la muerte celular provocando la pérdida de funcionalidad de uno o varios tejidos del cuerpo humano. Las rupturas de cadena simple y formación de sitios lábiles al álcali en el ADN, son parámetros utilizados para detectar la genotoxicidad; capaz de proporcionar información sobre el daño causado al ADN en las células producido por radiación (Infante, 2020).

4.4.3. Población expuesta a agentes tóxicos.

Agentes tóxicos como plaguicidas son usados con gran frecuencia en la agricultura para eliminar las plagas que ponen en riesgo el crecimiento de los sembríos; son muy útiles y eficientes al eliminar estos organismos, ayudando a poder realizar una cosecha grande en número y volumen, sin embargo, las consecuencias de la exposición a estos plaguicidas son graves, tanto en la salud humana, animal y el medio ambiente; estas afecciones pueden tardar varios días, meses e incluso años en manifestarse, por lo que es necesario un seguimiento, estudios de biomonitorización para evaluar las posibles enfermedades tanto agudas, como crónicas causadas por la exposición prolongada a plaguicidas. Estos tóxicos pueden a la vida mediante el desecho de residuos a ríos, lagos o a directamente a la tierra, ingesta de alimentos tratados con una gran variedad de plaguicidas como tomates, pimientos, cebolla, entre otros y por la exposición directa de los agricultores mediante la manipulación, combinación y aplicación de estos tóxicos con la piel desnuda, siendo absorbidos mediante la piel. Las afecciones que generalmente se producen son efectos inmunológicos, alteraciones en la reproducción y desarrollo, esterilidad, efectos carcinogénicos y neurotoxicidad, leucemia, melanomas, cáncer de pulmón, no obstante, con un sin número de enfermedades y daños al organismo, además, el uso y exposición prolongada a plaguicidas ha sido relacionado con frecuentes anomalías cromosómicas y mutaciones genéticas, en particular la translocación 14 y 18 debido a los organofosforados, los cuales serán transmitidos a su progenie (Lobo et al, 2014).

4.4.4. Mujeres sometidas a quimioterapias previo a un embarazo.

Algunas quimioterapias pueden inducir un daño o alteración del ADN entre cien y mil veces más rápido que el ritmo celular habitual, debido a que estos medicamentos buscan eliminar el cáncer inhibiendo de la reproducción celular, atacan las células cancerosas para evitar su reproducción, en estos casos se trata de balancear los procesos de destrucción para preservar las células normales, sin embargo, así como las células cancerosas se destruyen, las sanas también se ven comprometidas, un ejemplo claro es: el tratamiento de poliquimioterapia en el cáncer de pulmón (CP), el CP constituye un problema de salud importante, tanto para países desarrollados como en desarrollo, causados por diversos factores, genéticos y ambientales, considerado como una de las causas potenciales de muerte a nivel mundial, un cáncer pulmonar diagnosticado en etapas tempranas tienen la posibilidad de ser curados mediante cirugía y sesiones de quimioterapia de ser necesario, sin embargo, es muy difícil de diagnosticar el cáncer en etapas tempranas por lo que evolucionan a etapas que necesitan urgentemente tratamientos de quimio o radioterapia, entre los medicamentos más comunes usados en tratamientos de cáncer incluyen: agentes aquilantes como cisplatino, antimicóticos derivados de alcaloides como la vinblastina, anti metabólicos e inhibidores de topoisomerasas. La acción citotóxica del cisplatino es importante, ya que al unirse al ADN tiene la capacidad de inducir la formación de entrecruzamientos catenarios y aductos voluminosos que pueden modificar la estructura de esta biomolécula, con el fin de bloquear los procesos de replicación y transcripción para inhibir la reproducción tanto de células cancerosas como de células normales, produciendo apoptosis, lo que reducirá la carga tumoral, sin embargo, existen casos particulares donde el paciente desarrolla resistencia al tratamiento, provocado por varios factores como un fallo en los mecanismos de reparación del ADN. Así como el medicamento anteriormente mencionado, existen otros medicamentos u otras combinaciones de medicamentos capaces de modificar ciclos celulares para disminuir la carga tumoral, modifican el material genético, produciendo en ciertos casos deficiencia por el fallo de mecanismos de reparación, lo que puede repercutir en futuros embarazos manifestándose en alteraciones cromosómicas o malformaciones (Blanco et al, 2018).

4.4.5. Consumo de agentes teratógenos previo o durante el embarazo.

El consumo de agentes teratógenos puede producir alteraciones reproductivas o del desarrollo como: infertilidad, aborto, deficiencias funcionales a nivel endocrino, neurológico, inmunológico y malformaciones físicas, los agentes teratógenos se denominan a los agentes externos que pueden inducir o aumentar el riesgo de una complicación o malformación prenatal,

dentro de estos se consideran los medicamentos utilizados para tratar una enfermedad previos o durante un embarazo, los cuales pueden llegar a causar alteraciones en el material genético y afectando el desarrollo fetal, además, las drogas de abuso también se consideran como agentes teratógenos, ya que afectan el nivel cognitivo del usuario y en caso de consumo y abuso durante el embarazo aumentan el riesgo de presentar complicaciones durante el embarazo, desarrollo de síndromes en el neonato y malformaciones congénitas en el mismo como defectos del tubo neural (Valdés et al, 2018).

4.5. Análisis laboratoriales para el diagnóstico de malformaciones prenatales.

Existen una gran variedad de pruebas y análisis laboratoriales usados con el fin de poder determinar una anomalía fetal o malformación antes de su nacimiento, dentro de este grupo de pruebas diagnósticas se encuentran:

4.5.1. *Gonadotropina coriónica humana (hCG).*

Es una hormona producida durante el embarazo por el trofoblasto, que es una parte temprana de la placenta, juega un papel importante al mantener un adecuado embarazo y el desarrollo fetal durante las primeras etapas de la gestación, sus valores va a variar dependiendo si es en suero, orina o de la semana de embarazo en la que se encuentre como: 9-130 mUI/ml entre la tercera a cuarta semana y 18300-137000 mUI/ml de la semana doce a la dieciséis; la función principal de la hCG es mantener el cuerpo lúteo en el ovario después de la ovulación, lo que es esencial para la producción de progesterona durante el primer trimestre de embarazo, lo cual ayuda a mantener el endometrio del útero y proporciona un ambiente adecuado para la implantación del óvulo fecundado, además, estimula las células del cuerpo lúteo y las células de Leydig para producir estrógeno y testosterona; generalmente es utilizada en pruebas de embarazo, ya que su detección en sangre o en orina es un marcador confiable para confirmar el embarazo, evaluar el progreso del embarazo y junto al análisis de la proteína plasmática A puede ayudar en la detección de alteraciones cromosómicas y problemas en el embarazo (Velázquez, 2014).

4.5.2. *3-estriol libre (uE3).*

Es una hormona esteroidea que se produce principalmente durante el embarazo, actúa como un marcador biológico para evaluar la salud de la placenta y el desarrollo fetal durante el período gestacional, durante el embarazo, la placenta es responsable de producir grandes cantidades de estriol libre a medida que progresa el embarazo, por lo que sus niveles en la sangre materna aumentan progresivamente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo e indican una placenta saludable y una función placentaria normal. La medición de los niveles

de estriol libre junto a otros analitos sirve para la detección de ciertas anomalías cromosómicas en el feto, dentro de ellos se encuentran: alfafetoproteína (AFP), proteína plasmática A y gonadotropina coriónica humana (hCG); el análisis de estos analitos junto a factores, como la edad de la madre y la edad gestacional, proporciona información para estimar el riesgo de ciertas condiciones cromosómicas en el feto (Vannini et al, 2014).

4.5.3. Inhibina A.

Es una glicoproteína que forma parte del sistema de regulación hormonal y desempeña un papel importante en el control del sistema reproductor, durante el embarazo, la placenta es la principal fuente de producción de inhibina A, sus niveles en la sangre materna aumentan progresivamente a medida que avanza el embarazo, y su concentración alcanza su punto máximo cerca del final del segundo trimestre y principios del tercer trimestre. La inhibina A, junto con otros marcadores bioquímicos como la alfafetoproteína, la gonadotropina coriónica humana (hCG) y el estriol libre, se puede medir en el suero materno para evaluar el riesgo de ciertas malformaciones (defectos de tubo neural), alteraciones cromosómicas (trisomía 21, 18) y problemas en el desarrollo fetal, especialmente en el primer y segundo trimestre del embarazo (Lukes et al., 2023).

4.5.4. Proteína plasmática A (PAPP-A).

Es una enzima que se encuentra en la sangre y desempeña un papel importante durante el embarazo, producida principalmente por la placenta y se libera en la circulación materna; el valor normal oscila entre 6 y 8.3 g/dl y se utiliza como un marcador bioquímico en pruebas prenatales para evaluar el riesgo de ciertas complicaciones y anomalías en el desarrollo fetal, especialmente durante el primer trimestre del embarazo; su principal aplicación en pruebas prenatales es en combinación con otros marcadores, como la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la medición de la translucencia nuchal, para realizar el llamado "Screening del primer trimestre", el cual se realiza entre las semanas 11 y 14 de gestación para estimar el riesgo de ciertas trisomías cromosómicas, como la trisomía 21: síndrome de Down y la trisomía 18: síndrome de Edwards, etc. (Álvarez et al, 2014).

4.6. Alfafetoproteína (AFP).

La alfafetoproteína (AFP) es una glicoproteína sintetizada en el saco vitelino durante el inicio del embarazo y luego en el hígado fetal, pasa al plasma materno y sirve como transporte de ligandos como bilirrubina, ácidos grasos, esteroides, entre otros; se puede cuantificar en suero materno y líquido amniótico como indicador de bienestar fetal. En el año de 1972, Brock y Sutcliffe determinaron una relación de niveles elevados de AFP en líquido amniótico y suero

materno y los defectos del tubo neural, por lo que desde entonces la cuantificación de la AFP es un pesquisaje que se realiza entre el cuarto y quinto mes de gestación con el fin de identificar una alteración o malformación prenatal; basado en investigaciones se puede considerar a la AFP como un indicador predictivo de anomalías en un embarazo, lo que podría confirmarse o descartarse mediante un panel de análisis clínicos y de imagen (Valle et al., 2016).

Al día de hoy es común y recomendable el tamizaje de defectos del tubo neural (DTN) y otras malformaciones congénitas, según la cuantificación y valores alterados de la alfafetoproteína (AFP), ya que, el feto produce grandes cantidades de AFP, y un proceso normal indica que es secretada a la circulación fetal, se filtra hacia el líquido amniótico a través de la orina y después de la semana 12 de gestación, a la circulación materna por vías aún no definidas, por lo que una alteración anormal de la concentración de AFP es un indicativo de una posible malformación como anencefalia, espina bífida u otras como síndrome de Down, lo que sirve como un indicador predictivo para iniciar un estudio más a fondo mediante análisis clínicos y de imagen para confirmar la razón de la alteración de la AFP (Maldonado et al, 2015).

4.7. Métodos de cuantificación de alfafetoproteína.

Los métodos de cuantificación son técnicas utilizadas para determinar la cantidad o concentración de una sustancia en una muestra, en este caso la alfafetoproteína, existen diferentes métodos de cuantificación, cada uno con sus principios y aplicaciones específicas, algunos de los métodos más comunes incluyen:

4.7.1. Ensayo inmunoenzimático (ELISA).

El ensayo de ELISA se basa en el análisis del suero sanguíneo materno, la detección y cuantificación de la alfafetoproteína; el sistema de esta prueba funciona con anticuerpos específicos capaces de reconocer y medir la cantidad de AFP presente en la muestra, la concentración de alfafetoproteína indicará la evolución del embarazo y una alteración brusca de esta glicoproteína proporcionará información sobre el riesgo de la presencia de una posible malformación congénita (Polo et al, 2021).

4.7.2. Quimioluminiscencia (CLIA).

La prueba de CLIA se basa en la reacción química producida por la interacción entre la alfafetoproteína y los anticuerpos específicos capaces de producir luz, marcados por un marcador quimioluminiscente, capaces de reconocer y unirse a la AFP presente en la muestra estudio, una vez la muestra se mezcla con los anticuerpos se forma el complejo antígeno-anticuerpo-anticuerpo secundario, desencadenando una reacción química capaz de emitir luz (Haza et al, 2014).

4.6.3. Inmunoensayo de fluorescencia (FIA).

La prueba de FIA se basa en la detección y medición de la fluorescencia que se produce por la interacción entre la alfafetoproteína y los anticuerpos específicos marcados con moléculas fluorescentes; estas moléculas son capaces de unirse a la AFP para emitir una luz fluorescente, de esta manera se medirá la intensidad de la fluorescencia, ya que esta será proporcional a la concentración de alfafetoproteína presente en la muestra, el FIA es usado para el monitoreo fetal y como apoyo en el diagnóstico de malformaciones prenatales, especialmente en defectos del tubo neural y anomalías abdominales (Getein Biotech, 2021).

4.7.3. Valores de AFP.

AFP: 10-150 ng/ml de concentración en embarazos de 4 meses de gestación, un valor anormalmente alterado indica una complicación o una posible malformación prenatal (Maldonado et al, 2015).

4.7.4. Malformaciones genéticas que presentan alteraciones de la alfafetoproteína.

Las alteraciones en los niveles de la alfafetoproteína se pueden relacionar a ciertas anomalías como:

Síndrome de Turner: en síndrome de Turner (ST) es una enfermedad caracterizada por la merma parcial o total del cromosoma X, se manifiesta con la disgenesia gonadal, talla baja, ausencia del desarrollo puberal en niñas, cuello de lado, linfedema de manos y pies, malformaciones cardíacas, renales y en algunos casos solo presenta baja estatura; su incidencia es de 1 en 2500 nacidas vivas y corresponde al 2% embarazos que terminan en abortos espontáneos, generalmente en el primer trimestre de la gestación, en un estudio en Reino Unido, en el año de 2018 indica que la edad media de diagnóstico de ST es alrededor de 12 años, sin embargo, en algunos casos no es diagnosticada debido a que su manifestación es la baja estatura, por lo que no se sospecha de una anomalía cromosómica. El diagnóstico temprano de ST es vital, ya que permite identificar complicaciones que afecten la calidad de vida del paciente, además de proceder con un tratamiento de la talla baja mediante el uso de la hormona de crecimiento, ya que el uso de esta hormona es funcional hasta una edad de 12 a 13 años de edad (Finozzi et al, 2022).

Espina bífida: La espina bífida es una malformación que afecta el desarrollo del tubo neural, se desarrolla en el primer mes de vida intrauterina produciendo un cierre incompleto del tubo neural y de las últimas vértebras; los factores de riesgo son genéticos, metabólicos y

térmicos por parte de la madre durante el primer mes de gestación, como déficit de zinc, ácido fólico, diabetes gestacional, fiebre o baños frecuentes con agua caliente, etc. La aparición de espina bífida es más frecuente en la zona lumbar y sacra, haciendo que la médula y raíces nerviosas que estén por debajo del nivel de dichas zonas queden dañadas, afecta alrededor de 4 de cada 10000 nacidos vivos; esta malformación se clasifica en espina bífida oculta, la cual es la forma más común y se manifiesta con la malformación de una o más vértebras y la espina bífida quística o abierta que consiste en varios defectos espinales, apareciendo malformaciones de grasas, huesos o membranas, dando lugar a un abultamiento en forma de quiste en la zona afectada (Turmo et al, 2022).

Onfalocele: Es un defecto en el desarrollo de la pared abdominal, donde los intestinos delgado y grueso, hígado y otros órganos salen del feto a través del ombligo, se puede diagnosticar a partir de la semana 12 de gestación, a medida que él bebe se desarrolla sus intestinos tienden a hacerse más largo y expandirse al cordón umbilical, si luego de la semana 11 no vuelven a entrar al abdomen se forma el onfalocele, el cual puede ser pequeño si solo una parte de los intestinos salen o grande si salen dos o más órganos del abdomen, su incidencia es una de las más frecuentes afectando a uno de cada 4000 nacidos vivos (Navarro et al, 2013).

Tetralogía de Fallot: es una cardiopatía congénita, que forma parte de las malformaciones congénitas y siendo una de las más frecuentes a nivel mundial, se trata de un defecto en el desarrollo del septo infundibular, alterando la circulación normal de la sangre dentro del corazón; se denomina tetralogía, ya que abarca 4 defectos en el corazón, con la capacidad de hacer que se reduzca la cantidad de oxígeno en la sangre que viaja por todo el cuerpo, por lo que en ciertas ocasiones los bebés con tetralogías de Fallot suelen presentar una coloración azulada en la piel, representa el 9% de las enfermedades cardíacas congénitas, y el no recibir un tratamiento puede ocasionar complicaciones graves como una discapacidad al comienzo de la edad adulta, endocarditis infecciosa o incluso la muerte (Amoroso et al, 2022).

Atresia duodenal: es una anomalía congénita que consiste en la obliteración total del lumen del duodeno, resultado de una falla en la recanalización del duodeno, generalmente se desarrolla desde la semana 11 de gestación y se relaciona directamente con neonatos prematuros, con bajo peso y polihidramnios; afecta a 2 de cada 10000 neonatos vivos y el 50% de los casos suele ser diagnosticado en la etapa prenatal del feto (Díaz et al, 2020).

Síndrome de Down: es la malformación fetal más frecuente y causante de discapacidad intelectual a nivel mundial, abarca un conjunto de patologías que involucran a todos los órganos y sistemas, su origen se basa en la adición de un cromosoma 21 extra, denominando la enfermedad como trisomía 21, entre las alteraciones y manifestaciones que presenta son:

dismorfias craneofaciales, dificultad de aprendizaje, hipotiroidismo, alteraciones gastrointestinales, cardiopatías congénitas y leucemias; se considera que es causante de 1 de cada 150 abortos en el primer trimestre de embarazo, según la organización mundial de la salud estima que la trisomía 21 afecta a 1 de cada 1000 nacidos vivos, siendo una de las alteraciones más frecuentes a nivel mundial (Díaz et al, 2016).

5. Metodología

5.1. Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura.

5.2. Criterios de elegibilidad

Para el desarrollo del presente estudio se consideraron las pautas del sistema Cochrane (Higgins et al, 2023). Dentro del cual se hizo uso de los criterios de elegibilidad mediante el formato PICO (**P.** Población, **I.** Intervención, **C.** Comparación, **O.** Outcome) sobre la pregunta de investigación planteada, quedando de la siguiente manera:

Población: Mujeres en etapa de gestación.

Intervención: Resaltar la utilidad de la alfafetoproteína en malformaciones congénitas

Comparación: No aplica.

Resultados: Relación entre alteraciones en la concentración de alfafetoproteína y malformaciones congénitas.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados desde el 2013 hasta la actualidad
- Artículos en los cuales se incluya la alfafetoproteína en el cribado prenatal.
- Bibliografía completa.
- Artículos publicados en idioma español e inglés.
- Estudios en gestantes con embarazo único.
- Estudios cualitativos, transversales, descriptivos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, retrospectivos, experimentales, analíticos y de cohorte.
- Bibliografía de acceso público.

Criterios de Exclusión:

- Referencias bibliográficas con costo de lectura.
- Artículos publicados fuera del periodo de tiempo establecido.
- Estudios en gestantes con embarazo doble o múltiple.
- Artículos duplicados.
- Estudios que no guarden relación con el tema de investigación.
- Resumen de artículos, comentarios, noticias y análisis secundarios.
- Artículos donde excluyan la alfafetoproteína en el cribado prenatal.

5.3. Fuentes de información

Para la recolección de información en el desarrollo del presente estudio se realizó la búsqueda en la siguiente base de datos: Pubmed, Lilacs, Scielo, Science Direct y Scopus; cuyas

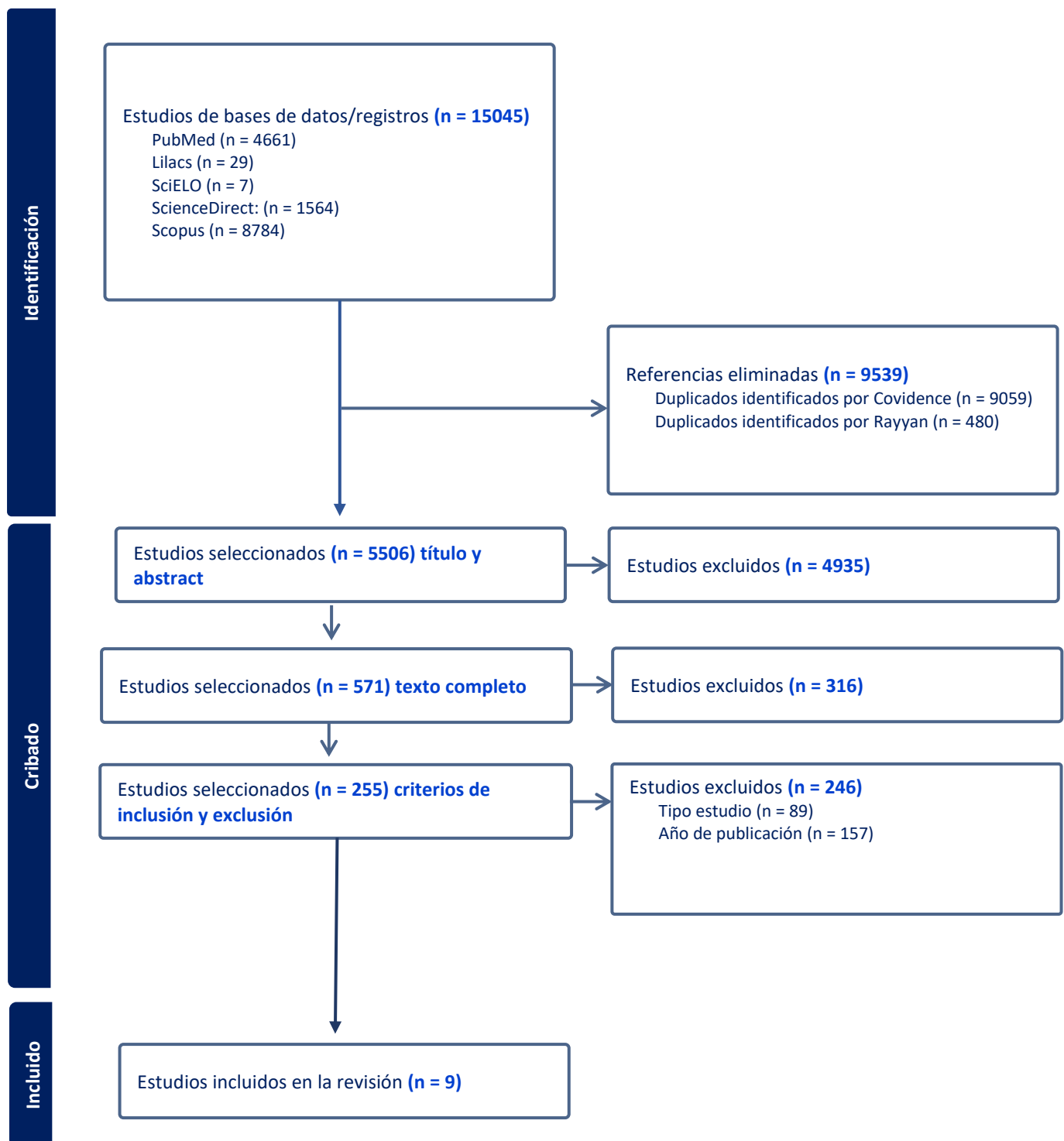
bases de datos son las principales fuentes de información dentro del área de salud humana, la búsqueda se ejecutó a partir del año 2013 y el cribado se realizó rigiéndose a los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.

5.4. Estrategia de búsqueda y selección del estudio

Para llevar a cabo el desarrollo del presente estudio se empezó con la identificación y búsqueda de artículos de utilidad, luego se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) con el cual se pudo llevar a cabo el filtrado de los artículos a utilizar (Page et al. 2021), además, para la búsqueda de información se utilizaron los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings): “alfafetoproteína”, “desarrollo fetal”, “factores de riesgo” “anomalías congénitas”, “embarazo de alto riesgo”, “alpha-fetoprotein”, “fetal development”, “risk factors”, “congenital abnormalities”, “pregnancy, high-risk”; asociándose mediante el uso del operador booleano AND, se formularon las siguientes combinaciones de búsqueda:

- Alpha-fetoprotein (AND) Congenital abnormalities.
- Pregnancy, high-risk (AND) Congenital abnormalities (AND) Alpha-fetoprotein.
- Congenital abnormalities (AND) Risk factors (AND) Alpha-fetoprotein.
- Fetal development (AND) Congenital abnormalities (AND) Alpha-fetoprotein.
- Fetal development (AND) congenital abnormalities (AND) risk factors (AND) Alpha-fetoprotein.

Una vez obtenido el certificado de pertinencia y aprobación del tema de trabajo de integración curricular el cual detalla el cumplimiento de todos los requisitos de estructura y pertinencia **Anexo 1**, se procedió al desarrollo de la presente revisión sistemática, por lo cual, se seleccionó artículos publicados desde el 2013 hasta la actualidad en idioma inglés y español, al realizar la búsqueda en las diferentes bases de datos mencionadas anteriormente se obtuvieron un total de 15045 artículos, luego se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence para la eliminación automática de duplicados y Ryyan para la eliminación de duplicados restantes manualmente, después de depurar y eliminar los duplicados, se obtuvieron 9 539 estudios, de los cuales, se recuperó un total de 5 506 artículos relevantes que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o resumen relacionado con el tema de estudio; luego, se recuperó un total de 255 artículos con texto completo que fueron analizados rigiéndose a elegibilidad de artículos; después de examinar los artículos completos, 246 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión; para concluir con un total de 9 artículos restantes seleccionados para esta revisión (**Figura 1**).



Fuente: el autor

Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de estudios según el modelo Prisma.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que se utilizó para la identificación de artículos, para la eliminación de los artículos duplicados se utilizó la herramienta Covidence en la cual se eliminaron 9.059 estudios, luego se importaron los artículos restantes a la plataforma Rayyan en la que se realizó la eliminación de artículos duplicados que no fueron detectados en la herramienta anterior, se detectados 480 duplicados, por lo que hubo un total de 9.539 artículos

duplicados eliminados, como siguiente paso se eliminaron estudios que no compartían relación con el tema de investigación según el título y resumen, de los cuales 4935 artículos fueron excluidos, quedando un total de 571 artículos, luego se revisaron cada uno de los documentos para verificar que sean de libre acceso y texto completo, recuperando 255 artículos, excluyendo 316, finalmente, como último paso del cribado se escogieron los artículos según los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente, por lo cual se excluyeron 246 artículos y se obtuvieron un total de 9 artículos que fueron incluidos para el desarrollo de la presente revisión sistemática.

5.5. Proceso de recopilación y extracción de datos

Con el total de artículos obtenido post cribado, se extrajo la información y datos más relevantes para el cumplimiento de objetivos planteados elaborando una tabla de extracción de datos, la cual cuenta con título, autor, año, población, objetivos, tipo de estudio, resultados, DOI; de esta manera se recopiló la información de manera detallada y exacta para el desarrollo de la presente revisión sistemática, en el **Anexo 2**. Se puede observar las características de cada estudio seleccionado para esta revisión sistemática, dentro de los artículos analizados la mayor parte de ellos corresponde al tipo de estudios de cohorte retrospectivo, realizados en diferentes partes del mundo, publicados en idioma español e inglés, el tamaño de muestra varió desde un mínimo de 22 gestantes hasta el máximo de 209840 gestantes.

5.6. Lista de datos

Se definieron las variables a considerar en los estudios obtenidos para dar cumplimiento a los objetivos planteados, los cuales fueron: Identificar la relación entre los niveles de alfafetoproteína y las malformaciones congénitas en gestantes. Determinar el grupo etarios con mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas.

5.7. Evaluación de la calidad de los estudios

Evaluación de sesgo en los estudios

El riesgo de sesgo en los estudios utilizados para el cumplimiento de los objetivos se evaluó utilizando la herramienta JBI (Jhoanna Briggs Institute) (Fuentealba et al. 2021), dicha herramienta clasifica los resultados como bajo, alto o poco claro, la evaluación del riesgo del sesgo a los estudios se detalla en el **Anexo 3**, de esta manera se realizó una evaluación minuciosa para verificar la calidad metodológica; de los 9 artículos incluidos en esta revisión sistemática; todos obtuvieron una calificación de riesgo bajo, lo que indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados, los artículos fueron evaluados en un

panel de preguntas según el tipo de estudio correspondiente de cada uno, dentro de ellos se encontraron 2 artículos analíticos, 3 artículos experimentales, 2 de cohorte retrospectivo y 2 descriptivos retrospectivos.

Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

La presente revisión sistemática se evaluó mediante el modelo del diagrama PRISMA (publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis), misma que cuenta con un cuestionario diseñado para ayudar a los autores de revisiones sistemáticas a documentar todo el desarrollo del estudio (Page et al. 2021), la evaluación de calidad se detalla en el **Anexo 4**.

5.8. Síntesis de resultados

Los datos obtenidos mediante los artículos se presentaron en tablas en base a las variables estudiadas, donde se identifica la relación entre la concentración de alfafetoproteína y malformaciones congénitas, así como el grupo etarios en las que se presentaron.

6. Resultados

Luego de realizar un análisis exhaustivo y minucioso de todos los artículos seleccionados para el desarrollo de la presente revisión sistemática, se obtuvieron datos necesarios e importantes, con los cuales se pudo abordar más a fondo la pregunta de investigación y contestar mediante el cumplimiento de los objetivos; de esta manera poder brindar una visión clara y completa de los resultados obtenidos. Los datos obtenidos para la interpretación de los resultados, fueron extraídos mediante el uso de una tabla de características, la cual cuenta con criterios como: autores, año de publicación, objetivos, tipo de estudio, resultados y conclusiones; gracias a dicha tabla, se pudo recolectar información relevante, datos específicos de manera ordenada y con relación al tema de interés.

De los nueve artículos escogidos para el desarrollo de esta revisión sistemática, seis fueron seleccionados para dar cumplimiento al primer objetivo específico, ya que estos estudios aportaron la información necesaria para identificar la relación entre niveles de alfafetoproteína con malformaciones congénitas; los datos obtenidos fueron representados en la **Tabla 1**, donde se puede observar que tres artículos presentan niveles disminuidos de AFP (alfafetoproteína) para malformaciones como T21 (trisomía 21), T18 (trisomía 18), DTN (defectos de tubo neural) y otras malformaciones no descritas, mientras que, en estudios como el de Taboada et al. (2016), Llambia et al. (2018) y Zhang et al. (2020) presentan una AFP elevada para malformaciones como DTN, defectos de la pared anterior, malformaciones múltiples y otras malformaciones no descritas, por otro lado, tres artículos presentan niveles de AFP normales, esto corresponde a malformaciones como: T21, DTN, malformaciones múltiples y otras malformaciones no descritas.

Tabla 1. Identificar la relación entre los niveles de alfafetoproteína y malformaciones congénitas presente en gestantes.

N°	Autores	Año de publicación	Relación	
			AFP	Malformación
1	Johnson et al.	2013	AFP: disminuido	-T21: 90
			AFP: normal	-Sin malformaciones
2	Charmichael et al.	2015	AFP: normal	-T21: 26
			AFP: disminuido	-T21: 8
3	Taboada et al.	2016	AFP: elevada	-DTN: 16
			AFP: normal	-DTN: 6
4	Llambia et al.	2018	AFP: elevada	-DTN: 5 -Defecto de pared anterior: 5 -Otros: 6
5	Chen et al.	2020	AFP: disminuida	-T21: 76 -T18: 16 -DTN: 15 -Otras: 1841
6	Zhang et al.	2020	AFP: elevada	-DTN: 8, Gastrosquisis: 5 Múltiples malformaciones: 5 otras: 16
			AFP: normal	-Múltiples malformaciones: 1 otras: 17

Fuente: Elaborado por el autor a partir de la tabla de características.

Nota: AFP: alfafetoproteína, AMA: edad materna avanzada, T21: trisomía 21, T18: trisomía 18, DTN: defectos del tubo neural.

De los nueve artículos seleccionados para el desarrollo de la presente revisión sistemática, cuatro fueron escogidos para dar cumplimiento al segundo objetivo específico, ya que, estos aportaron la información relevante para determinar el grupo etario con mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas; estos datos fueron expresados en la **Tabla 2**. Donde se puede observar que en estudios como el de Chen et al (2020). Zhang et al (2020) la población con mayor cantidad de malformaciones son gestantes menores de 35 años, mientras que en el estudio realizado por Szabó et al (2013) se presentaron 11 malformaciones en gestantes mayores de 35 años y 11 en gestantes menores de 35 años, por otro lado, en el estudio realizado por Zhang et al (2020) las mujeres mayores a 35 años de edad presentan malformaciones congénitas, por lo tanto, las gestantes jóvenes fueron consideradas como el grupo etario con mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas.

Tabla 2. *Determinar el grupo etario con mayor riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas.*

N°	Autores	Año de publicación	Grupo etario con mayor riesgo	
			Población	Malformaciones (%)
1	Szabó et al.	2013	≥ a 35 años: 11	-T21: 11 (50%)
			< a 35 años: 11	-T21: 11 (50%)
2	Charmichael et al.	2015	Grupo afectado: edad promedio 38 años	-T21 34 (100%)
			Grupo no afectado: edad promedio 31 años	-Sin malformaciones
3	Chen et al.	2020	≥ a 35 años: 12.739	-T21: 28 (2,2%) -T18: 1 (0,08%) -DTN: 1 (0,08%) -Otras: 194 (15,23%)
			< a 35 años: 197.101	-T21: 48 (0,24%) -T18: 15 (0,08%) -DTN: 14 (0,07%) -Otras: 1647 (8,36%)
4	Zhang et al.	2020	≥ a 35 años: 325	-MC: 9 (0,43%)
			< a 35 años: 1659	-MC: 43 (2,16%)

Fuente: Elaborado por el autor a partir de la tabla de características.

Nota: ≥: Mayor o igual que, <: menor que, T21: trisomía 21, T18: trisomía 18, DTN: defectos del tubo neural.

7. Discusión.

Las malformaciones congénitas son anomalías que pueden afectar una o varias áreas del cuerpo humano e incluso provocar la muerte, en el peor de los casos; un diagnóstico temprano dictamina la intervención del médico tratante, este se basa en la combinación del cribado prenatal junto a exámenes de imagen; dentro del análisis laboratorial, la prueba de alfafetoproteína es considerada como prueba estándar, ya que, tiende a alterarse en presencia de malformaciones o anomalías en el embarazo, cumpliendo la función de indicador de alerta frente a alguna complicación que ponga en riesgo la vida del feto y/o gestante.

La alfafetoproteína es una glicoproteína oncofetal producida por el hígado y el saco vitelino, esta proteína tiende a alterarse en presencia de malformaciones congénitas, tal es el caso de Chen et al. (2022) en el cual se observa que en los grupos de gestantes con AMA (edad materna avanzada) y sin AMA se obtuvo un MoM (múltiplo de la media) de AFP disminuida y ambos grupos presentaron malformaciones congénitas, el grupo AMA presento 28 casos de T21 (trisomía 21), 1 caso de T18 (trisomía 18), 1 caso de DTN (defectos del tubo neural) y 194 casos de otras malformaciones no descritas, mientras que el grupo sin AMA presento 48 casos de T21, 15 casos de T18, 14 casos de DTN y 1647 casos de otras malformaciones no descritas, esto se debe a que es un trastorno genético, en el que hay el aumento de un cromosoma, estos casos están asociados con enfermedades y anomalías a órganos y sistemas, de esta manera el desarrollo fetal se ve comprometido, lo cual puede influir en la producción y regulación de AFP, por lo que se encuentra disminuida Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2014).

Estos datos son similares a los obtenidos por Johnson et al. (2013) en el que el grupo afectado (5,30%) con 90 casos confirmados de T21 presento una MoM de AFP disminuida, mientras que, en el grupo no afectado, los niveles de AFP se mantuvieron dentro del rango normal, por otro lado, en el estudio realizado por Charmichael et al. (2015), se obtuvieron 34 casos de T21, donde 26 casos presentaron valores normales de AFP y 8 presentaron valores disminuidos, sin embargo, el promedio de la edad gestacional al realizar el examen de AFP fue de 11 semanas; el tiempo adecuado para realizar un análisis de alfafetoproteína en gestantes es de entre 16 y 18 semanas de gestación, debido a que, durante este periodo de tiempo, la AFP alcanza su concentración máxima, por lo tanto, cuantificar fuera del periodo recomendado, así mismo, la integridad de la muestra, la manipulación de la misma, el almacenamiento y el proceso analítico, influyen en los resultados, pudiendo generar resultados menos precisos Maldonado et al. (2015). Por otro lado, según el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (2019) en malformaciones

como los defectos del tubo neural, se produce un daño o alteración en la barrera placentaria aumentando su permeabilidad, por ello, se filtra mayor cantidad de AFP y se expresa como elevada en el suero materno, esto se puede observar en el estudio realizado por Toboada et al. (2016) donde la población estudiada fueron 43 gestantes con casos de DTN confirmados, dentro de estos se encontraron 22 casos de anencefalia (51%), 9 de mielomeningocele (21%), 6 de raquisquisis (14%), 2 de espina bífida cerrada (5%) y 4 de encefalocele (9%); el 38% de la población presentó niveles de alfafetoproteína elevados y el 14% niveles de AFP normales, esto puede deberse, a que los niveles de AFP pudieron llegar a su pico máximo antes de realizar la toma de muestra, por lo que, al analizar la muestra la concentración de AFP, ya existía una disminución de la misma y se expresa en los resultados como normal.

Como se mencionó anteriormente, la alfafetoproteína es producida mayormente en el hígado y en bajas cantidades en el saco vitelino, intestino y riñones; en casos de defectos de la pared abdominal, como gastrosquisis u onfalocele hay una fisura en el área abdominal, donde los órganos ubicados en dicha área, productores de AFP, quedan expuestos, por lo que, al entrar en contacto con el líquido amniótico, se filtran grandes cantidades de AFP, además, en estos casos existe un daño en la barrera placentaria y la AFP puede filtrarse en mayor cantidad desde el líquido amniótica a la circulación materna, dando como resultado una elevación de esta proteína en el suero materno Cuervo (2015), esto se puede evidenciar en un estudio realizado por Llambia et a. (2018) donde el 39,8% de la población estudiada obtuvo una media de AFPE (alfafetoproteína elevada según su causa), dentro de este grupo, el 18% de AFPE se relacionaron directamente con malformaciones congénitas, con un total de 16 malformaciones congénitas, conformadas por 5 casos de DTN, 5 de defectos de la pared abdominal y 6 casos clasificados como otras malformaciones.

Por otro lado, el estudio realizado por Zhang et al. (2020) indicó que el 21,6% de la población total obtuvo una media de AFP elevada y el 78,4% obtuvo una AFP normal, sin embargo, dentro de ambos grupos se presentaron malformaciones, en el grupo con la AFP elevada se presentaron 8 casos de DTN, 5 de gastrosquisis, 5 de malformaciones múltiples y 16 de otras malformaciones, mientras que dentro de las malformaciones presentes en las gestantes con AFP normal, se encuentran un caso de malformaciones múltiples y 17 casos de otras malformaciones, entre ellas: malformaciones faciales, cardíacas, estructurales, renales, derrame pleural/peritoneal; cabe recalcar que este tipo de malformaciones normalmente no suelen alterar los niveles de AFP, por lo tanto, se encuentran dentro del rango normal Maldonado et al (2015);

La alfafetoproteína es una glicoproteína oncofetal, esta tiende a alterarse en presencia de anomalías o malformaciones congénitas, a partir de los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática, se pudo evidenciar que el 87,9% de trisomías se relaciona directamente con niveles disminuidos de AFP, mientras que, el 58% con defectos de tubo neural y el 100% con anomalías de la pared abdominal se relacionan directamente con niveles elevados de AFP, sin embargo, hubo un 12,1% de trisomías, 12% de DTN, 17% de malformaciones múltiples y un 0,9% de otras malformaciones como faciales, cardíacas, estructurales, renales con niveles normales de AFP, esto debido a los factores mencionados anteriormente, por lo que, los niveles de AFP no siempre pueden presentarse alterados frente a una malformación congénita y es necesario analizarla junto a otros analitos como la hormona gonadotropina coriónica, estriol libre, proteína plasmática A asociada al embarazo, inhibina A y exámenes de imagen para poder tener un diagnóstico confiable y seguro.

Además de identificar la relación de los niveles de AFP con malformaciones se pudo determinar el grupo etario con mayor riesgo de desarrollarlas, donde según los datos obtenidos por Chen et al. (2020) se puede observar que en el grupo de gestantes jóvenes existe una gran cantidad de malformaciones congénitas con un total de 1771, mientras que, el grupo de gestantes de edad avanzada presentó un total de 278 anomalías congénitas; ocurre un caso similar en el estudio realizado por Zhang et al. (2020) el cual indica que de 325 (16,4%) gestantes mayores de 35 años, solo 9 (2,8%) presentaron malformaciones congénitas, mientras que 1659 (83,6%) gestantes jóvenes presentaron 43 (2,5%) casos de malformaciones, predominando el grupo de gestantes jóvenes, por otro lado, un estudio realizado por Szabó et al. (2013) tuvo una muestra 22 casos de T21, donde la población afectada fueron 11 (50%) gestantes menores a 35 años y 11 (50%) gestantes mayores a los 35 años de edad, es decir, tanto gestantes jóvenes como de edad avanzada se vieron afectadas por anomalías cromosómicas. En el estudio realizado por Charmichael et al. (2015), se pudo observar que la población afectada, la cual presentó 34 casos de T21, tuvo una edad materna promedio de 38 años, mientras que la edad promedio del grupo no afectado fue de 31 años.

Basándose en los resultados obtenidos tras la presente investigación, se puede determinar que el grupo etario con mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas son las gestantes jóvenes, menores de 35 años con un 84,6%; generalmente las malformaciones congénitas suelen presentarse con regularidad en gestantes de edad avanzada, sin embargo, esta variación en los resultados puede deberse a varias razones como carencias nutricionales durante el embarazo, el consumo de bebidas alcohólicas, antecedentes familiares, tratamiento de quimio o radioterapia, exposición con teratógenos o

exposición prolongada a la radiación o incluso a la contaminación que día a día ha ido avanzando en países desarrollados por la gran cantidad de fábricas e industrias que poseen (Estrán et al, 2018). Cabe recalcar, el grupo de gestantes jóvenes, fue significativamente superior, por lo que, si los estudios se hubieran realizado de manera equitativa, el porcentaje de gestantes de edad avanzada con malformaciones congénitas, podría haber sido diferente.

Limitaciones.

Las limitaciones que se presentaron en el desarrollo de esta revisión sistemática fueron: pocos artículos de gratuidad, pocas referencias bibliográficas actualizadas, además, el periodo de tiempo establecido para el desarrollo de la investigación fue demasiado corto

8. Conclusiones

- En la mayoría de artículos analizados para la identificación de la relación entre niveles de AFP y malformaciones congénitas, se pudo evidenciar que la gran cantidad de casos de trisomías se asociaron directamente con valores disminuidos de alfafetoproteína (85,5%), los defectos del tubo neural y de la pared abdominal se asociaron con valores elevados de AFP con (54,7%) y (100%) respectivamente.
- Mediante el análisis de los estudios y según el número de muestra de cada uno de ellos, se pudo identificar que el grupo etario con mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas son las gestantes jóvenes de una edad materna menor a 35 años.

9. Recomendaciones

- Se recomienda realizar un examen de alfafetoproteína junto a un panel de exámenes como PAPP-A, hCG, estriol libre, dentro de la edad gestacional adecuada, para obtener valores mucho más confiables y seguros, para de esta manera realizar un buen diagnóstico.
- Dentro de los estudios utilizados para el cumplimiento de objetivos, no incluyeron a gestantes que pertenezcan al área de salud humana (área de rayos x), agriculturas de profesión o que no pueden llevar un embarazo en las mejores condiciones, por lo que es recomendable realizar una investigación exhaustiva a este tipo de población para conocer su estilo de vida y como este puede llegar a afectar un presente o futuro embarazo ya sea por la radiación, agentes teratógenos, etc.
- Realizar estudios en los cuales la población sea dividida de manera equitativa, para de esta manera, poder identificar de mejor manera cual es la población afectada con mayor número de casos y poder relacionarnos con factores de riesgo según su calidad de vida.
- Es recomendable informarse acerca de cada uno de los factores de riesgo que pueden complicar un embarazo y alterarlo a tal punto de desarrollar malformaciones, ya que además de factores genéticos, existen factores externos, los cuales pueden llegar a ser prevenibles y existe un gran porcentaje de población que desconoce de dicha información.

10. Bibliografía

- (SEGO) Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia . (2014). Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagnóstico Prenatal*. doi:10.1016/j.diapre.2012.06.013
- Álvarez, E., Vázquez, M., Castro, L., & Alves, M. (2014). Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 121-121. doi:10.1016/j.gine.2013.05.006
- Amoroso, P., Díaz, M., Arias, M., & Flores, P. (2022). Tetralogía de Fallot. *RECIMUNDO*, 25-33. doi:[https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(1\).ene.2022.25-33](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(1).ene.2022.25-33)
- Blanco, A., García, S., Forment, G., Gutiérrez, R., Balboa, J., Santiesteban, A., . . . López, Y. (2018). Daño al ADN y capacidad de reparación en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas tratados con poliquimioterapia. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. doi:ISSN 1729-519X
- Calderón, M., Suárez, M., & Escobedo, D. (2017). Defectos del tubo neural. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 13-14. doi:ISSN 1561-3062
- CDC. (16 de 12 de 2022). *Centro para el control y prevención de enfermedades CDC*. Obtenido de Centro para el control y prevención de enfermedades CDC: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/diagnosis.html>
- Correia, A., & Costa, L. (2022). Anomalías congénitas prioritarias para vigilancia del nacimiento. En G. Araujo, *Anomalías congénitas prioritarias para vigilancia del nacimiento*. Sao Paulo: Ministerio de salud de Brasil. doi:<https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000400003>
- Cuervo, J. (2015). Defectos de la pared abdominal. *Revista pediátrica del Hospital de Niños de Buenos Aires*, 170 - 190. Obtenido de http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2015/10/03_Defectos-pared-abdominal_258.pdf
- Díaz, P., Jiménez, V., Hernández, B., SantanaI, I., CabreraI, D., & Sosa, L. (2020). Diagnóstico prenatal de atresia duodenal en feto con Síndrome Down. A propósito de un caso. *Medisur Scielo*. doi:ISSN 1727-897X

- Díaz, S., Rebollar, E., & Ruiz, V. (2016). Genómica del síndrome de Down. *Acta pediátrica de México Scielo*. doi:ISSN 2395-8235
- Espinoza, A., Hidalgo, R., & Collaguazo, D. (2020). Malformaciones congénitas en óbitos fetales. *Cambios rev. méd*, 19-24.
doi:<https://doi.org/10.36015/cambios.v19.n2.2020.661>
- Estrán, B., Iniesta, P., Ruiz, P., & Cornide, A. (2018). *LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS. INFLUENCIA DE LOS FACTORES SOCIOAMBIENTALES EN LAS DIFERENTES COMUNIDADES AUTÓNOMAS*. Orvalle. Obtenido de https://www.unav.edu/documents/4889803/17397978/67_Orvalle_Enfermedades+con+g%C3%A9nitas.pdf
- Finozzi, R., & Álvarez, C. (2022). Síndrome de Turner. *Archivos de Pediatría del Uruguay*.
doi:<https://doi.org/10.31134/ap.93.1.17>
- Fuentealba, M., Lagos, Z., Alves, V., & Cartagena, D. (2021). Revisiones sistemáticas para el fortalecimiento de la práctica de enfermería basada en evidencias. *AQUICHAN*.
doi:<https://doi.org/10.5294/aqui.2021.21.4.5>
- Getein Biotech. (16 de 04 de 2021). *GP Getein Biotech Inc*. Obtenido de GP Getein Biotech Inc: <http://bitly.ws/RZ2Z>
- Gómez, D. (19 de 09 de 2018). *Instituto Dra. Gómez Roig. Obstetricia y Ginecología*. Obtenido de Instituto Dra. Gómez Roig. Obstetricia y Ginecología: <https://www.gomezroig.com/edad-materna-avanzada/>
- Gonzales, E. (2015). Defectos congénitos. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría, Scielo*. doi:ISSN 1024-0675
- Groisman, B., Bidondo, M., Duarte, S., Tardivo, A., Barbero, P., & Liascovich, R. (2018). Epidemiología descriptiva de las anomalías congénitas estructurales mayores en argentina. *Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, Argentina*, 252-257.
doi:ISSN 1669-9106
- Haza, J., Caro, A., Begoña, M., & Camacho, J. (2014). Ensayos de validación de la técnica de quimioluminiscencia SPINCLIA para su uso en la detección de marcadores tumorales serológicos. (*revista de los másteres de Biotecnología Sanitaria y Biotecnología*

- Ambiental, Industrial y Alimentaria de la UPO*). Obtenido de <https://www.upo.es/revistas/index.php/biosaia/article/view/931/758>
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., & Welch, V. (06 de 04 de 2023). *Cochrane Capacitación*. Obtenido de Cochrane Capacitación: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- Infante, W. (2020). Biomonitorio genético en trabajadores del servicio de radiología del Hospital Nacional Policial Luis N. Sáenz. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. doi:<http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i1.2256>
- Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NIH). (07 de 02 de 2019). *NIH*. Obtenido de NIH: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/ntds/informacion/diagnostican>
- Jácome, A., Hidalgo, L., & Collaguazo, D. (2020). Malformaciones congénitas en óbitos fetales. *Revista Medica Cambios*, 19-24. doi: <https://doi.org/10.36015/cambios.v19.n2.2020.661>
- Lobo, M., & Bolaños, A. (2014). Micronúcleos: biomarcador de genotoxicidad en expuestos a plaguicidas. *Revista bibliográfica Salus*, 18-19. doi:ISSN 1316-7138
- Lukes, S., & al., e. (24 de 07 de 2023). *Adam.com*. Obtenido de Adam.com: <https://ssl.adam.com/content.aspx?productid=118&pid=5&gid=007311&site=StLukesmedicalcenter.adam.com&login=STLK7926>
- Macías, H., Hernández, A., Leboreiro, I., Bernárdez, I., & Braverman, A. (2018). Edad materna avanzada como factor de riesgo perinatal y del recién nacido. *Acta médica Grupo Ángeles*. doi:ISSN 1870-7203
- Maldonado, M., Pereyra, M., & Zenteno, E. (2015). Estructura y función de la alfa-fetoproteína. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. Obtenido de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422015000400005
- Masapanta, E., & Taco, A. (2020). *Prevalencia de malformaciones congénitas y factores asociados, en los neonatos del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, periodo 2016 - 2018*. Quito: UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS CARRERA DE ENFERMERÍA. Obtenido de

<https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/4996a7c9-b1bf-4ef8-b846-419b47b46c83/content>

- Navarrete, E., Canún, S., Reyes, A., Sierra, M., & Valdés, J. (2013). Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. Obtenido de https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000600011
- Navarro, M., Mariño, J., & López, R. (2013). Onfalocele fetal. Exposición de caso clínico y revisión. *Ginecología y Obstetricia ELSEVIER*, 186-188. doi:10.1016/j.gine.2012.10.001
- Ojeda, L., & Benítez, S. (2018). Factores de riesgo prenatales y su asociación a malformaciones congénitas en un hospital universitario de referencia. *Scielo*. doi:<https://doi.org/10.31698/ped.45012018002>
- OMS. (27 de 02 de 2023). *Organización Mundial de la Salud (OMS)*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud (OMS): <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
- OPS/OMS. (09 de 08 de 2019). *OPS/OMS*. Obtenido de OPS/OMS: <https://www.paho.org/es/noticias/8-8-2019-registros-defectos-congenitos-se-expanden-america-latina>
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., . . . Stewart, L. (2021). La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *Thebmj*. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- PAHO. (19 de 05 de 2020). *Organización Panamericana de la Salud PAHO*. doi:<https://doi.org/10.37774/9789275321928>
- Polo, S., & Moreno, C. (04 de 05 de 2021). *Laboratorios EYCO Ensayos y calibraciones ópticas*. Obtenido de Laboratorios EYCO Ensayos y calibraciones ópticas: <https://bit.ly/3DW4qRX>
- Rojas, V., Calderón, A., & López, E. (2017). Prevalencia de malformaciones congénitas detectadas al nacimiento en un hospital de segundo nivel en Sinaloa. *Acta Pediatr Mex.*, 363-370. doi:<https://doi.org/10.18233/APM38No6pp363-3701503>

- Szilagyi, M., & Del Monte, M. (20 de 02 de 2019). *Healthychildren.org*. Obtenido de Healthychildren.org: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/developmental-disabilities/Paginas/Congenital-Abnormalities.aspx>
- Turmo, S., Cepero, B., Ambroj, N., Ferrer, A., & Pérez, N. (2022). Espina bífida. *Revista Sanitaria de Investigación*. doi:ISSN: 2660-7085
- Valdés, Y., Sánchez, E., & Fuentes, S. (2018). Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos. *Correo Científico Médico*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812018000400011
- Valle, A., Bencomo, J., Arencibia, O., & Travieso, A. (2016). Evaluación de la Alfabetoproteína sérica como predictor del bajo peso al nacer y la prematuridad. *Revista Médica Pinareña*. doi:ISSN: 1990-7990
- Vannini, D., & Hernández, E. (2014). Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. *Perinatología y reproducción humana*, 48-62. doi:ISSN 2524-1710
- Velázquez, N. (2014). La hormona gonadotrofina coriónica humana. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. doi:ISSN 0048-7732

11. Anexos

Anexo 1. *Certificado de pertinencia y aprobación del tema de trabajo de integración curricular.*



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando Nro UNL-FSH-DCLC-2023-0461- M
Loja, 24 de agosto de 2023

PARA: Licenciada:
Gladys Jumbo Chuquimarca, Mgtr.
**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: Petición de dar pertinencia a Tema de proyecto para Trabajo de Integración Curricular.

Con un cordial y atento saludo me dirijo a usted, con la finalidad de comunicarle que de acuerdo al Art. 225 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, para la fase de presentación del proyecto de investigación (proyecto del trabajo de integración curricular) * ... el Director/a de carrera o programa, quien designará un docente con conocimiento y/o experiencia sobre el tema, que podrá ser el que asesoró su elaboración, para que emita el informe de estructura, coherencia y pertinencia del proyecto; por lo cual se le ha designado para que dé informe de pertinencia al trabajo de la estudiante **JOSÉ DAVID JIMBO CHANO**, con el tema: **"Alfafetoproteína sérica en malformaciones congénitas: prevalencia y población de mayor susceptibilidad. Revisión sistemática."** Para lo cual de acuerdo a la normativa vigente tiene un plazo de ocho días laborables, contados a partir de la recepción del proyecto.

Aprovecho la oportunidad para expresar mis sentimientos de consideración y estima personal e institucional.

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Anexo 2. Designación de director de trabajo de integración curricular.



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2023-0639-M
Loja, 06 de noviembre de 2023

PARA: Licenciada
Gladys Jumbo Chuquimarca, Mg. Sc.
**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: Designación de Director del Trabajo de Investigación Curricular

Por el presente y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 7 de julio de 2009 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora del trabajo de Investigación curricular, titulado: **"ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA CONGÉNITAS: PREVALENCIA Y POBLACIÓN DE MAYOR SUSCEPTIBILIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA"**, de autoría de Sr. José David Jimbo Chano, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes.

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Anexo 3. *Tabla de características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática*

N°	Título	Autor	Año de publicación	Tipo de estudio	Población de estudio	Metodología	Url/ DOI
1	First-trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell-free DNA	J, Johnson et al	2013	Experimental	90 gestantes con casos de trisomía 21 confirmada y 1607 gestantes normales.	Se recuperaron muestras de suero materno almacenadas (-80 °C) de 90 embarazos y se midieron la AFP, PPAP-Ay hCG libre.	10.1002/pd.4194
2	Screening of trisomy 21 nowadays. Is maternal age so important?	A, Szabó et al	2013	Retrospectivo	22 mujeres gestantes con embarazo único	Se llevó a cabo un estudio retrospectivo mediante la recopilación de datos de las historias clínicas de las madres que habían dado a luz a un recién nacido con síndrome de Down en el Departamento entre 2008 y 2012. Cada historia clínica se analizó individualmente.	10.1556/OH.2013.29603
3	Triple Test Screening for Down Syndrome: An Egyptian-Tailored Study	H, Youssef et al	2014	Analítico	668 mujeres egipcias, en las semanas 15 a 20 de embarazo	Se extrajeron muestras de sangre de cada participante, se separó y almacenó el suero a -20 °C durante un período que no exceda los 6 días para garantizar la estabilidad del analito, luego se midieron la gonadotropina coriónica, la alfafetoproteína, el estriol no conjugado y se calcularon las medianas de los tres parámetros	10.1371/journal.pone.0110370

4	Incorporation of dried blood alpha fetoprotein into traditional first trimester Down syndrome screening service	J, Carmichael et al	2015	experimental	34 gestantes con casos de trisomía 21 y 1185 gestantes normales.	Se midió la AFP en sangre seca mediante un ensayo inmunofluorométrico de resolución temporal interno.	10.1002/pd.4596
5	Conglomerados espacio-temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara (2011-2015)	N,Taboada et al	2016	Descriptivo retrospectivo	43 gestantes con casos de defectos de tubo neural	Se analizaron 43 casos de DTN, los datos sobre el tipo específico de defecto del tubo neural y los valores séricos de alfafetoproteína materna se obtuvieron del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas y del Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas del Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara.	http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2016000400004 http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/110/90%20%20%20%20NS%20%20-
6	Measuring maternal serum screening markers for Down's syndrome in plasma collected for cell-free DNA testing	G, Lambert et al	2017	Experimental	83 gestantes con embarazo único.	Se analizaron muestras del segundo trimestre para detectar AFP, estriol no conjugado, hCG e inhibina A y de primer trimestre para detectar hCG y PPAP-A para comparar los resultados de plasma y suero con los índices de probabilidad del síndrome de Down.	10.1177/0969141316670193
7	Resultados del Programa de Alfafetoproteína en suero materno, municipio Pinar del Río, 2008 – 2012	L, Rodríguez et al	2018	observacional descriptivo retrospectivo	10 007 gestantes con embarazo único.	Se revisó la información contenida en los registros de AFP elevada, así como de malformaciones interrumpidas, no interrumpidas y registro lineal que se llevan en el Servicio de Genética Comunitaria Municipal y la consulta de genética de cada policlínico	http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000600026 NS -

8	New cut-off values for screening of trisomy 21, 18 and open neural tube defects (ONTD) during the second trimester in pregnant women with advanced maternal age	Y, Chen et al	2020	De cohorte retrospectivo	209840 mujeres con embarazo único, 12739 mayores de 35 años y 197101 menores de 35 años	Se utilizó un sistema de inmunoensayo automático 1235 para medir la hcG y AFP, los ensayos se llevaron a cabo de acuerdo con protocolos estandarizados. Para el diagnóstico prenatal se utilizó un sistema de ultrasonido (VolusonE8, GE).	10.1186/s12884-020-03464-z
9	Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein	J, Hu et al	2020	Analítico retrospectivo	46.741 mujeres con embarazo único	La AFP se midió utilizando el kit de inmunoensayo de fluorescencia de resolución temporal	10.1016/j.tjog.2019.11.011

Fuente: El autor.

Nota: AFP: alfafetoproteína, hCG: gonadotropina coriónica humana, uE3: Estriol libre, PPAP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo, DTN: defectos de tubo neural

Anexo 4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en esta revisión.

Estudio	% de sesgo	Riesgo de sesgo
New cut-off values for screening of trisomy 21, 18 and open neural tube defects (ONTD) during the second trimester in pregnant women with advanced maternal age.	80%	Bajo
Triple test screening for Down syndrome: an Egyptian-tailored study.	80%	Bajo
Incorporation of dried blood alpha fetoprotein into traditional first trimester Down syndrome screening service.	70%	Bajo
First-trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell-free DNA	70%	Bajo
Screening of trisomy 21 nowadays. Is maternal age so important?	70%	Bajo
Measuring maternal serum screening markers for Down's syndrome in plasma collected for cell-free DNA testing.	80%	Bajo
Conglomerados espacio-temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara (2011-2015)	77%	Bajo
Resultados del Programa de Alfafetoproteína en suero materno, municipio Pinar del Río, 2008 – 2012	70%	Bajo
<i>Pregnancy outcomes of women with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein</i>	70%	<i>Bajo</i>

Fuente: El autor

Anexo 5. Evaluación de calidad de la revisión sistemática.

Sección	No.	Ítems	Yes	Parcial	No
Título	1	Título	X		
Abstract	2	Abstract	X		
Introducción	3	Justificación	X		
	4	Objetivos	X		
Metodología	5	Criterios elegibilidad	X		
	6	Fuentes de información	X		
	7	Estrategias de búsqueda	X		
	8	Proceso de selección	X		
	9	Proceso de recogida de datos	X		
	10	Elementos de datos	X		
	11	Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	X		
	12	Medidas de efecto			X
	13	Métodos de síntesis	X		
	14	Evaluación del sesgo de notificación			X
	15	Evolución de la certeza			X
Resultados	16	Selección de estudios	X		
	17	Características de los estudios	X		
	18	Riesgo de sesgo en los estudios	X		
	19	Resultados de los estudios individuales	X		
	20	Resultados de síntesis	X		
	21	Sesgos de información	X		
	22	Certeza de la evidencia			X
Discusión	23	Discusión	X		
Otra información	24	Registro y protocolo			X
	25	Apoyo			X
	26	Intereses contrapuestos			X
	27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales			X
		TOTAL	19	0	8
		%	70,37	0	29,62

Fuente: El autor.

Anexo 6. Certificado de aprobación de cambio de tema del trabajo de integración curricular.



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2024-016E-M
Loja, 23 de febrero 2024

PARA: Sr.
José David Jimbo Chano
**ESTUDIANTE DE VIII CICLO DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA -UNL**

ASUNTO: Informar sobre aprobación de cambio en título de Proyecto de Trabajo de
integración Curricular

Por el presente y luego de haber recibido y analizado petición del Sr. José David Jimbo Chano estudiante de VIII ciclo de la Carrera de Laboratorio Clínico, donde se solicita autorización de cambio de tema y objetivos aprobados para su trabajo de integración curricular denominado: "Alfafetoproteína en malformaciones congénitas: prevalencia y población de mayor susceptibilidad. Revisión sistemática".

El Consejo Consultivo de Carrera luego del análisis respectivo, sugiere: realizar el cambio indicado con una mejora en la redacción por lo que se sugiere el tema: "**Alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas: revisión sistemática**", de acuerdo al cambio sugerido deberá revisarse los objetivos para ajustarlos y posterior envío de petición para su cambio en razón del cambio del tema.

Particular que pongo a su conocimiento para los fines pertinentes.

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Lic. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL**

Referencia: Correo electrónico
Anexo Archivo Secretaría de la Carrera
Elaborado por: Sandra Freire Cuesta, DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2024-016E-M
Loja, 04 de marzo de 2024

PARA: Sr.
José David Jimbo Chano
**ESTUDIANTE DE VIII CICLO DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA -UNL**

ASUNTO: Informar sobre aprobación de cambio en objetivos de Proyecto de Trabajo de integración Curricular

Por el presente y luego de haber recibido y analizado petición del Sr. José David Jimbo Chano estudiante de VIII ciclo de la Carrera de Laboratorio Clínico, donde se solicita autorización de cambio objetivos de acuerdo al tema de trabajo de integración curricular denominado: **"Alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas: revisión sistemática"**, en este caso en Consejo Consultivo se resuelve aprobar los objetivos, de acuerdo al siguiente detalle:

Objetivo general:

Desarrollar una revisión sistemática sobre la alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas.

Objetivos específicos:

1. Determinar el grupo atareo con mayor riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas.
2. Identificar la relación entre los niveles de alfafetoproteína y las malformaciones congénitas en gestantes.

Particular que pongo a su conocimiento para los fines pertinentes.

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Sandra Freire Cuesta

**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL**

Anexo 8. Certificado de traducción del resumen.

Lic. Andrea Sthefanía Carrión Mgs

0984079037

andrea.s.carrion@unl.edu.ec

Loja-Ecuador

Loja, 4 de marzo del 2024

La suscrita, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs, **DOCENTE EDUCACIÓN SUPERIOR** (registro de la SENESCYT número: 1008-12-1124463), **ÁREA DE INGLÉS-UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**, a petición de la parte interesada y en forma legal.

CERTIFICA:

Que la traducción del resumen del documento adjunto, solicitado por el señor: **José David Jimbo Chano** con cédula de ciudadanía **No. 0750349011**, cuyo tema de investigación se titula: **"Alfafetoproteína y su relación en malformaciones congénitas: revisión sistemática"** ha sido realizado y aprobado por mi persona, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs. en Pedagogía.

El apartado del Abstract es una traducción textual del Resumen aprobado en español.

Particular que comunico en honor a la verdad para los fines académicos pertinentes, facultando al portador del presente documento, hacer el uso legal pertinente.

**ANDREA STHEFANIA
CARRION
FERNANDEZ**

Firmado digitalmente por

ANDREA STHEFANIA
CARRION FERNANDEZ

Fecha: 2024.03.04

18:03:43 -06'00'

Andrea Sthefanía Carrión Fernández. Mgs.

English Professor