
Caracterización del programa de alfafetoproteína en suero materno, policlínico 28 de Septiembre

Characterization of the alpha-fetoprotein in mother serum program at polyclinic 28 de Septiembre

Antonio César Núñez-Copo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2427-866x>.

¹ Centro Municipal Genética Médica. Departamento de Genética. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: copo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El programa de pesquiasaje de alfafetoproteína en suero materno en Cuba ha constituido una herramienta indispensable para el diagnóstico de defectos congénitos abiertos y otras anomalías que son causas de morbilidad y mortalidad en edad pediátrica.

Objetivo: Caracterizar el programa de alfafetoproteína en suero materno del policlínico 28 de septiembre.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 2 508 gestantes con resultado de alfafetoproteína en suero materno, enero 2019 a diciembre 2023. Se analizó la cobertura del programa, positividad, valor predictivo positivo, causas de los resultados positivos y defectos congénitos diagnosticados por ultrasonografía, asociados a este biomarcador. Se utilizó la estadística descriptiva para el análisis de la información.

Resultados: La determinación de alfafetoproteína en suero materno solo se realizó en 2 508 (96,68 %) de las grávidas en estudio, de las cuales 254 (10,24 %) casos presentaron valores considerados como alterados para este biomarcador con predominio de las causas de origen materno en 245 (96,45 %) de los mismos. Fueron identificados anomalías congénitas estructurales, por ultrasonografía, en solo 9 (3,54 %) fetos a expensas de los defectos de cierre del tubo neural y de pared abdominal. La captación tardía de la gestación constituyó la causa primordial de no realización del estudio. La totalidad de las parejas con resultados positivos para aneuploidias en el feto optaron por la terminación voluntaria de la gestación.

Conclusiones: La caracterización del programa de alfafetoproteína no solo permitió identificar las

principales causas no genéticas asociados a valores positivos de este biomarcador en suero materno, sino su posible valor predictivo sobre sucesos que amenazan el bienestar fetal.

DeCS: ALFAFETOPROTEÍNA; SUERO MATERNO; VALOR PREDICTIVO POSITIVO; DEFECTOS CONGÉNITOS; ASESORAMIENTO GENÉTICO

ABSTRACT

Introduction: The maternal serum alpha-fetoprotein screening program in Cuba has been an indispensable tool for the diagnosis of congenital open defects and other anomalies that cause infant morbidity and mortality.

Objective: To characterize the maternal serum alpha-fetoprotein program at polyclinic 28 de Septiembre.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted in 2 508 pregnant women with maternal serum alpha-fetoprotein results, from January 2019 to December 2023. The program coverage was analyzed as well as its positivity, positive predictive value, causes of positive results, and congenital defects diagnosed by ultrasound, associated with this biomarker. It was used the descriptive statistics for information analysis.

Results: Maternal serum alpha-fetoprotein was determined in only 2,508 (96.68%) of the pregnant women studied, of which 254 (10.24%) cases presented values considered as altered for this biomarker, with a predominance of maternal causes in 245 (96.45%) of them. Structural congenital anomalies were identified by ultrasound in only 9 (3.54%) fetuses, due to defects in the closure of the neural tube and abdominal wall. Late detection of pregnancy was the main reason for not performing the study. The totality case with positive result decided interrupt the develop of the pregnancy.

Conclusions: The characterization of the alpha-fetoprotein program made possible not only to identify the main non-genetic causes associated to positive values of this marker in maternal serum, but its predictive value on events that threaten the mother and/or fetus well-being.

DeCS: ALPHA-FETOPROTEIN; MATERNAL SERUM; POSITIVE VALOR PREDICTIVE; CONGENITAL DEFECTS, GENETIC COUNSELING.

Recibido: 20/08/2024

Aprobado:07/03/2025

Ronda:1

INTRODUCCIÓN

En los primeros años de la década de los años ochenta Cuba implementó un Programa Nacional de Genética Médica dirigido al diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y anomalías congénita, como parte de la atención a la Salud Materno Infantil, dentro del cual se incluye el programa para la cuantificación, en suero materno, de alfafetoproteína mediante el sistema ultra micro analítico (SUMA) desarrollado por investigadores cubanos.⁽¹⁾

La alfafetoproteína (AFP) es una globulina fetal específica la cual es sintetizada en una primera etapa a nivel del saco vitelino y posteriormente por tracto gastrointestinal e hígado fetal y es detectable desde los 29 días posteriores a la concepción; cuya concentración plasmática disminuye de la semana 14 a la 32 y su máxima actividad tiene lugar en el hígado fetal entre las 17 y 20 semanas de gestación, que pasa al suero materno por transfusión feto placentaria razón está que justifica que la pesquisa de alfafetoproteína en suero materno se realiza entre las 15 y 19 semanas del embarazo, lo que permite diagnosticar los defectos del tubo neural (DTN) abiertos, a partir de la interpretación de su concentración en sangre materna o líquido amniótico.^(2, 3)

A inicio, este marcador bioquímico fue asociado a los DTN; luego se corroboró su vinculación a otros defectos como los de cierre de pared anterior, la fisura palatina etcétera, todos vinculados a valores elevados de alfafetoproteína en suero materno o líquido amniótico, así como también se ha demostrado su asociación entre su baja concentración y la presencia del síndrome Down. Que con el continuo desarrollo de la ciencia y la tecnología se ha logrado asociar, este marcador, a otros biomarcadores como la gonadotropina coriónica humana (hCG), 3 estradiol no conjugado para el diagnóstico de otras anomalías cromosómicas de número y síndromes de origen genético.^(4, 5, 6, 7)

En otro sentido, recientes estudios han demostrado el valor de la alfafetoproteína elevado en sangre en pacientes adultos en relación con afecciones hepáticas como la necrosis provocada en el hígado por la cirrosis hepática, en casos de metástasis hepática y como un biomarcador con carácter evolutivo predictivo en el carcinoma hepatocelular y más reciente su utilidad para la aplicación de drogas contra el cáncer de hígado o en la inmunoterapia con vacunas.^(8,9,10) Lo que pone en evidencia el valor que aún mantiene esta proteína como un indicador de bienestar en la salud humana.

Teniendo en cuenta que este biomarcador constituye un indicador de bienestar fetal o materno y una herramienta para el diagnóstico de defectos congénitos, el objetivo de trabajo es caracterizar el programa de alfafetoproteína en suero materno en el policlínico 28 de septiembre.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el policlínico 28 de Septiembre del municipio Santiago de Cuba, periodo enero 2019 a diciembre 2023 el universo estuvo conformado por 2 594 <http://revistaamc.sld.cu/>

gestantes captadas por el Servicio de Genética Comunitaria y la muestra no probabilística intencional por 2 508 grávidas, que se realizaron la determinación de alfafetoproteína en suero materno. Fueron excluidos 79 casos por terminación de la gestación, antes de las 15 semanas de gestación y siete por otras causas.

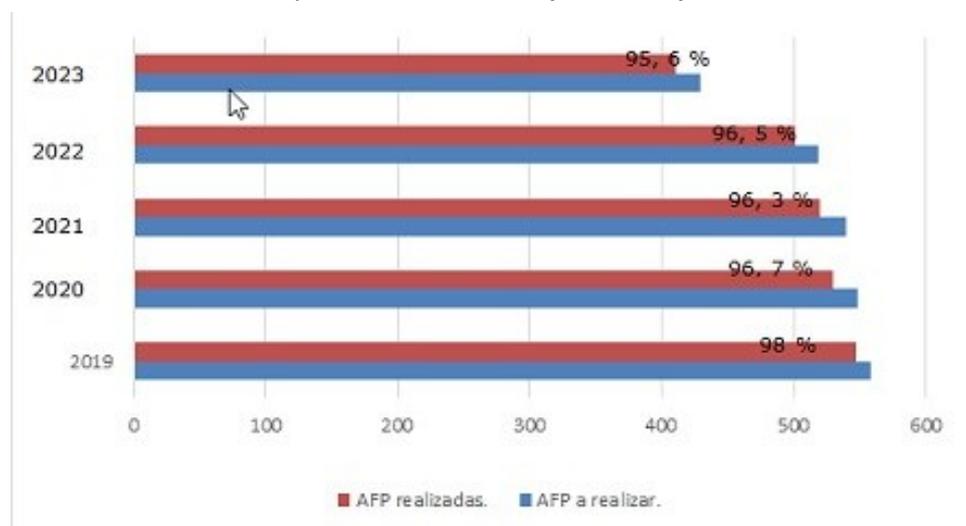
Se consideró el resultado como alterado, en aquellas muestras de suero donde se obtuvieron valores superiores a 2 MoM (múltiplos de la mediana) o inferiores a 0,24 MoM. El suero fue procesado en el laboratorio SUMA provincial, según la metodología establecida para ello.

Se evaluaron las siguientes variables: Cobertura del programa, índice de positividad, su valor predictivo positivo, causas que provocaron los valores de Alfafetoproteína en suero materno (AFP/SM) superiores o inferiores dependientes de la madre o del feto, período de la gestación en que fue realizado el estudio (entre las 15 y 19 semanas), clasificación de los defectos congénitos diagnosticados por ultrasonido y conducta médica seguida. Así como la correlación de este marcador con los resultados obstétricos.

Los datos fueron recolectados del registro lineal del servicio de Genética Comunitaria del Área de salud y período antes señalado. Para el análisis de la información se empleó a estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas porcentuales y los resultados mostrados en gráficos y tablas para su mejor comprensión. La investigación fue realizada dando cumplimiento a los principios éticos de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

RESULTADOS

Como se pudo observar, durante el quinquenio estudiado, del total de 2 594 gestantes captadas solo 2 508 se realizaron la determinación de alfafetoproteína en suero materno lo cual arrojó una cobertura media del 96,68 % en el período estudiado (Gráfico 1).



Leyenda: AFP (alfafetoproteína).

Gráfico 1. Distribución de estudios de alfafetoproteína en suero materno por años.

Se pudo apreciar los resultados obtenidos de forma general, según valores elevados o bajos de AFP/SM, los cuales arrojaron una positividad del estudio del 10, 12 % (Gráfico 2).

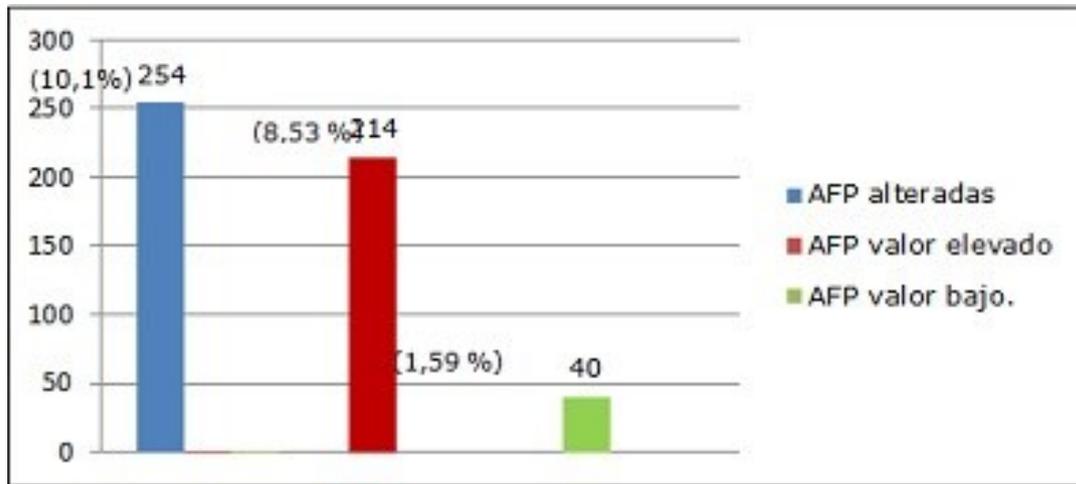


Gráfico 2. Resultados según valores de alfafetoproteína en suero materno.

Del total de grávidas con resultados de AFP/SM alterados 143 (56,29 %) de las mismas había sido evaluado de bajo riesgo genético a la captación mientras que las restantes 111 (43,70 %) fue identificado algún tipo de riesgo genético para la gestación con predominio dentro de este grupo de las menores de 19 años.

En 227 casos (89,37 %) se realizó la extracción de sangre, para su procesamiento por el SUMA, entre las 16 y 17 semanas de la gestación.

Dentro de las AFP/SM, con resultado considerados como positivos fueron registrados con valores bajos 40 casos (15,74 %) dentro de los cuales predominaron los resultados sin una causa materna o fetal aparente en 21 casos para un 52,50 % seguido del sobre peso materno (32,50 %).

Con cifras elevados se registraron un total de 214 gestantes (84,25 %) de las cuales 205 fueron evaluados con posibles causas dependientes de la madre al interrogatorio y en nueve de ellas pudo constatarse en el feto algún defecto congénito mediante ecografía bidimensional (Tabla1).

Tabla 1 Caracterización del programa de alfafetoproteína en suero materno, policlínico 28 de Septiembre. Distribución de los casos con AFP en suero materno elevados según causas. Policlínico 28 de Septiembre. Municipio Santiago de Cuba. 2019-2023

	Años de estudio					Total	%
	2019	2020	2021	2022	2023		
Causas dependientes de la madre de AFP elevada							
Sin causa aparente	15	22	45	20	12	114	55,60
Bajo peso materno	3	8	21	19	5	56	27,31
Amenaza de aborto	0	4	2	3	3	12	5,85
Mal evaluadas	1	2	2	1	0	6	2,92
Anemia moderada	0	0	3	0	0	3	1,46
Otras causas	2	3	3	4	2	14	6,82
Total	21	39	76	47	22	205	95,32
Causas dependientes del feto de AFP elevada							
Defecto Tubo Neural	1	1	1	0	0	3	33,33
Defecto Pared Anterior	0	1	1	1	0	3	33,33
SOMA	0	1	0	0	0	1	11,11
Cardiovascular	0	0	1		0	1	11,11
Renal	0	0	0	0	1	1	11,11
Total	1	3	3	2	0	9	3,54

Fuente. Registro lineal del Servicio de Genética Comunitaria del área de salud.

Ambos grupos, sin la identificación de anomalías congénitas en el feto, tuvieron seguimiento mediante ultrasonografía obstétrica y consulta en el Centro Municipal de Genética Médica.

De los nueve casos registrados con defectos congénitos en el feto, ocho parejas (88,88 %) optaron por la terminación voluntaria de la gestación (TVG) previo asesoramiento genético a la pareja y familia sobre la letalidad de la anomalía identificada, en solo un caso, previa valoración por equipo multidisciplinario, se decidió continuar el curso del embarazo (11,12 %) pues el onfalocele, que ya se había diagnosticado desde el primer trimestre de la gestación en el área de salud y remitido al segundo nivel, era tributario de tratamiento quirúrgico posnatal sin poner en riesgo la salud fetal o materna.

Constatándose un valor positivo predictivo (VPP), en relación con la alfafetoproteína elevada y los defectos congénitos diagnosticados, del 3,54 %; lo que significó, en términos de probabilidad, la proporción de fetos afectados asociados a la positividad del estudio durante el quinquenio analizado.

No hubo una correlación significativa entre los valores elevados de alfafetoproteína en suero materno y los resultados obstétricos relacionados con el bajo peso al nacer o el retardo en el crecimiento intrauterino.

DISCUSIÓN

Conocer las causas que pueden afectar el resultado en suero materno de la alfafetoproteína, como indicador de salud fetal o materna, resulta elemental por las acciones que pueden ser efectuadas desde el punto de vista preventivo en el primer nivel de atención.

En la investigación la cobertura del programa estuvo afectada, primordialmente, por la captación tardía de la gestación pasada las 20 semanas, aspecto que no solo afectó la determinación de alfafetoproteína en suero materno sino también la realización del ultrasonido bidimensional del primer trimestre en este grupo de grávidas y la conjugación de ambos marcadores de forma predictiva en el asesoramiento genético brindado a las parejas en consulta.

En otros trabajos a fin con este, como el realizado en Pinar del Río por Llambia et al.,⁽¹¹⁾ o el llevado a cabo en China por Hu et al.,⁽¹²⁾ predominó la interrupción de la gestación antes de las 15 semanas por la detección de defectos congénitos en el feto mediante la ultrasonografía obstétrica como la principal causa de no realización del estudio dentro de su universo; aun así la cobertura obtenida en esta investigación, durante el quinquenio en estudio, estuvo en correlación con la de las antes referidas.

El elevado índice de positividad obtenido, referente al número de casos con valores alterados de alfafetoproteína en suero materno en el lustro analizado, al estar por encima de la media nacional estimada entre un 3 y 7 %, ⁽¹³⁾ se considera pudiera haber estado influenciado, en este caso, al no cumplimiento de las normas para el almacenamiento de la muestra o a las dificultades existentes para su traslado hacia los laboratorios SUMA aspecto que debemos mejorar en pro de una mayor eficiencia y una mejor calidad. No obstante, dicho valor estuvo en concordancia con el de otras investigaciones realizadas en la provincia de Guantánamo por Ramírez et al.,⁽¹⁴⁾ y Campos et al.,⁽¹⁵⁾ en diferentes períodos y por encima de los planteado por Hu et al.⁽¹²⁾

Sobre el período de la gestación, en que fue realizada la extracción de sangre para la cuantificación de AFP en suero materno, se constató de forma general que la misma se efectuó en el lapso de tiempo establecido para ello según protocolo; es decir no hubo indicaciones inadecuadas tomando en cuenta que es en el período comprendido entre las 15 y 19 semanas de gestación que la AFP alcanza su máxima actividad sintetizadora en el hígado fetal y pasa al suero materno por transfusión feto placentaria como lo refiere la literatura.^(2, 4)

Concerniente a lo antes referido se encontró como referencia el trabajo realizado por Fuentes et al.,⁽¹⁶⁾ en el municipio Melena del Sur provincia Mayabeque en el cual se registró que la casi totalidad de las gestantes con valores elevados de AFP en suero materno se realizó el estudio entre las 15 y las 16 semanas de la gestación.

Son múltiples las causas fisiológicas o patológicas que pueden alterar los valores de la alfafetoproteína en suero materno. Dentro del grupo de gestantes con valores bajos de este

biomarcador en suero materno no se constató ningún caso con signos sonográficos indirectos de posible aneuploidías, dado que está demostrado la correlación entre el valor bajo de este biomarcador y las cromosopatías de número.^(3, 6)

En su investigación Álvarez et al.,⁽¹⁷⁾ no confirmó casos con valores bajos de este biomarcador en relación a los defectos congénitos diagnosticados lo cual concuerda con los resultados obtenidos en la investigación y contrario a lo planteado por Taboada et al.,⁽¹⁸⁾, donde un 14 % del universo de casos incluidos en su estudio presentó valores bajos o normales AFP/SM asociados a defectos del tubo neural (DTN).

En el caso del grupo correspondiente a aquellas grávidas con valores positivos elevados es de destacar que en el 82,50 % no se determinó una causa aparente dependiente de la madre, al interrogatorio, relacionada con el aumento de esta glicoproteína en el suero materno; lo cual coincide con un estudio realizado por Álvarez et al.,⁽¹⁷⁾ y contrario con otros estudios sobre el tema donde la principal causa fue la amenaza de aborto u otro donde primó el error en la edad gestacional a la indicación del estudio en un grupo de gestantes donde se correlacionó la detección prenatal de malformaciones congénitas por alfafetoproteína.^(12, 13)

En otro sentido Núñez et al.,⁽¹⁹⁾ refirió que el 16,5 % del total de la muestra analizada en un periodo de doce años presentó valores elevados de alfafetoproteína en suero materno en correlación con los diferentes anomalías congénitas diagnosticadas en los fetos, independiente del aparato o sistema.

Entre los defectos congénitos diagnosticados por ultrasonido bidimensional, asociados a valores de AFP en suero materno elevados dependientes del feto, predominaron los defectos de cierre del tubo neural y de los de pared abdominal (DPA) como refiere la bibliografía consultada y en relación con los hallazgos de otros investigadores en diferentes provincias de Cuba. ^{(11, 14, 18, 20).}

Independiente del elevado índice de positividad el valor predictivo de la AFP en suero materno para el diagnóstico de defectos congénitos por esta causa estuvo por encima de lo referido por Llambia et al.,⁽¹¹⁾ (4 %) en Pinar del Río y Ramírez et al.,⁽¹⁴⁾ (2,34 %) en la provincia Guantánamo.

Es de señalar, que dentro del grupo de casos con valores elevados de alfafetoproteína dependientes de causas maternas en la investigación, en 30 fetos se pudo constatar la presencia de diferentes marcadores sonográficos del segundo trimestre por ultrasonografía bidimensional durante su seguimiento prenatal; entre los cuales predominaron la pielectasia renal, los quistes del plexo coroides y la presencia de focos ecogénicos en ventrículo izquierdo entre otros, todos con una adecuada evolución hasta el parto y si haber desarrollado defectos congénitos.

Sobre lo anterior referido, no se constató en la bibliografía consultada, resultados similares que permitieran compararlos con los planteados en el trabajo. Se considera se deba a que por lo general estos hallazgos al no constituir defectos congénitos no sean estimados.

Así como se debe señalar que en la investigación no fue significativo la correlación entre AFP elevada en suero materno y las complicaciones obstétricas como el parto pretérmino, el bajo peso al nacer o el retardo en el crecimiento intrauterino.

Contrario al de otra investigación realizada por Hu et al.,⁽¹²⁾ donde quedó evidenciado la relación entre dicho parámetro y las complicaciones obstétricas, lo cual fue planteado por Fuentes et al.,⁽²⁰⁾ de igual forma, en su trabajo.

A consideración del autor los resultados obtenidos pudieron estar influidos por el diagnóstico precoz por ultrasonido del primer trimestre de la gestación, de un grupo de anomalías congénitas (en este caso fueron 10 durante el quinquenio estudiado cuyas parejas decidieron la terminación voluntaria de la gestación, previo asesoramiento genético al corresponder en su mayoría con defectos de cierre del tubo neural y pared abdominal. Con similitud a los antes referido se encontró un trabajo realizado en el municipio de Santiago de Cuba por Núñez et al.,⁽¹⁹⁾ donde un 9,40 % del universo optó por la TVG antes de las 15 semanas por iguales razones antes referidas.

Aspecto este que se reitera en otros trabajos y que realza la importancia de la captación precoz para la realización de este tipo de estudio y una adecuada conducción de la gestación según riesgos identificados.⁽¹²⁾

CONCLUSIONES

La caracterización del programa de alfafetoproteína no solo permitió identificar las principales causas no genéticas asociados a valores positivos de este marcador bioquímico en suero materno, sino su valor predictivo, sobre sucesos que amenazan el bienestar fetal o materno, para el asesor genético y médico de asistencia en el primer nivel de atención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quiros-Rodríguez Y, Arrieta-García R, Prado-Telles N, Pimentel-Benitez H, Amador-Aguilar L. Caracterización clínico epidemiológica de las defunciones fetales de causa genética en Camagüey. Rev cuban med gen integr [Internet]. 2022 [citado 23 Mar 2024]; 38(3). Disponible en:

<http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1820>

2. Glowska-Ciemny J, Pankiewicz J, Malewski Z, von Kaisenberg C, Kocylowski R. Alpha-fetoprotein (AFP)-new aspects of a well-known marker in perinatology. GinekologiaPolska [Internet]. 2022

[citado 23 Mar 2024]; 93(1): 70-5. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2021.0226/65078

3. Adigun OO, Yarrarapu SNS, Zubair M, Khetarpal S. Alpha-Fetoprotein Analysis. In: StatPearls Treasure Island: StatPearls Publishing [Internet]. 2022 [citado 01 Mar 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430750/>
4. Srinivasan B, Finkelstein J, Erickson D, Mehta S Point-of-Care Quantification of Serum Alpha-Fetoprotein for Screening Birth Defects in Resource-Limited Settings: Proof-of-Concept Study JMIR Biomed Eng [Internet]. 2021 [citado 22 marzo 2024]; 6(1): e23527. Disponible en: <https://biomedeng.jmir.org/2021/1/e23527>
5. Johnson TC. AFP Blood Test During Pregnancy. Medically Reviewed [Internet]. Web MD. 2024. [citado 25 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.webmd.com/baby/afp-blood-test-pregnancy>
6. Chen Y, Chen Y, Ning W, Zhang W, Li L, Wang X; et al. Diagnostic value of maternal alpha-fetoprotein variants in second-trimester biochemical screening for trisomy 21 and 18. Scientific Reports [Internet]. 2022. [citado 25 marzo 2024]; 12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-16807-x>
7. Kraus D, Abdelrahim H, Waisbourd-Zinman O, Domin E, Zeharia A, Staretz-Chacham O. Elevated Alpha-Fetoprotein in Infantile-Onset Niemann-Pick Type C Disease with Liver Involvement. Children [Internet]. 2022 [citado 22 marzo 2024]; 9 (545): 3-7. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/children>
8. Hui Yeo Y, Lee Y, Tseng H, Zhu Y, You S, Agopian V; et al. Alpha-fetoprotein: Past, present, and future. Hepatology Communications [Internet]. 2024 [citado 20 mayo 2024]; 12 (8): e0422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11019827/pdf/hc9-8-e0422.pdf>
9. Samban SS, Hari A, Nair B, Kumar AR, Meyer BS, Valsan A; et al. An Insight Into the Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma. Molecular Biotechnology [Internet]. 2023 [citado 22 marzo 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/374385734_An_Insight_Into_the_Role_of_AlphaFetoprotein_AFP_in_the_Development_and_Progression_of_Hepatocellular_Carcinoma/link/651cf9523ab6cb4ec6b90957/download
10. Głowska-Ciemny J, Szymanski M, Kuszarska A, Malewski Z, von Kaisenberg C, Kocylowski R. The Role of Alpha-Fetoprotein (AFP) in Contemporary Oncology: The Path from a Diagnostic Biomarker to an Anticancer Drug. International Journal Molecular Sciences [Internet]. 2023 [citado 20 mayo 2024]; 24: 2539. Disponible en: https://mdpi-res.com/d_attachment/ijms/ijms-24-02539/article_deploy/ijms-24-02539-v2.pdf?version=1674998202
11. Llambia Rodríguez L, Castillo Silva D, Frontela Rodríguez V, Hernández Llambia M, Cordero González A. Resultados del Programa de Alfafetoproteína en suero materno, municipio Pinar del Río, <http://revistaamc.sld.cu/>

- 2008–2012. Revista Ciencias Médicas [Internet]. 2018 [citado 20 Feb 2024]; 22(6): 1024-32. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3524>
12. Hu J, Zhang J, He G, Zhu S, Tang X, Su J, et al. First-trimester maternal serum alpha-fetoprotein is not a good predictor for adverse pregnancy outcomes: a retrospective study of 3325 cases. BMC Pregnancy Childbirth [Internet] 2020. [citado 20 abril 2024]; 20 (104). Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12884-020-2789-2.pdf>
13. Marcheco Teruel T, Lantigua Cruz A, Rojas Betancourt I, Benítez Cordero Y. Genética Médica en Cuba: sus resultados e impacto en el cuidado de la Salud Materno Infantil en 35 años (1980-2014). Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2016 [citado 23 Abr 2024]; 6 (3). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/624/631>
14. Ramírez Lantigua F, Martínez Velázquez M, Leyva Matos L, Barcelay Leyva F, Martínez Martínez G. Comportamiento de malformaciones congénitas en Guantánamo durante el año 2010. Revista Información Científica [Internet]. 2018 [citado 23 Abr 2024]; 97(6): 1111-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revinfcie/ric2018/ric186d.pdf><https://www.medigraphic.com/pdfs/revinfcie/ric-2018/ric186d.pdf>
15. Campos Cuevas N, Ruiz Juan Y, Montes de Oca Delás L, Pérez Constantén MO. Evaluación del programa de detección de malformaciones congénitas por cuantificación de alfafetoproteína en suero materno. Revista Información Científica [Internet]. 2015 [citado 20 Ene 2024]; 91(3): 415-23. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6027559.pdf>
16. Fuentes-Gutiérrez E, Quiñones-Rodríguez I, Quintana-Hernández D. Alfafetoproteína elevada en suero materno. Medimay [Internet]. 2015 [citado 14 Mar 2024]; 21: [aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/749>
17. Álvarez Gavilán Y, Souchay Díaz L, Pérez Piloto D, Pérez Grenier O. Contribución genética paterna en la presencia de defectos congénitos en la descendencia. Rev cuban genét comun [Internet]. 2018 [citado 15 Abr 2024]; 12 (1). Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/17>
18. Taboada-Lugo N, Herrera-Martínez M, Algora-Hernández A, Noche-González G, Noa-Machado M. Conglomerados espacio-temporales de defectos del tubo neural y niveles maternos de alfafetoproteína en Villa Clara (2011-2015). Rev cuba obstet ginecol [Internet]. 2017 [citado 13 Abr 2024]; 42(4) Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/110>
19. Núñez Copo AC, Gómez Pérez HP, Arguelles Arza M, Frómeta Montoya CI. Defectos congénitos diagnosticados por ultrasonografía bidimensional. Rev cuban med gen integr [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2024]; 37(1): e1226. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v37n1/1561-3038-mgi-37-01-e1226.pdf>
20. Fuentes Lillian T, Herrera Armenteros AR, González Lucas N, Pérez Trujillo J. Alfafetoproteína
- <http://revistaamc.sld.cu/>

elevada en gestantes de la provincia Artemisa. Panorama Cuba y Salud [Internet]. 2018 [citado 20 Abr 2024]; 13: 380-83. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/pcss181bd.pdf>

CONFLICTO DE INTERESES.

No se declaran conflicto de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Antonio César Núñez-Copo (Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. Recursos. Visualización. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición)