

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS VALORES ELEVADOS DE LA  
FOSFATASA ALCALINA TERMOESTABLE Y LA RESTRICCIÓN  
DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN GESTANTES ATENDIDAS  
EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, 2023.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADO POR**

**EDGAR ENMANUEL MUÑOZ RETAMOZO**

**ASESOR**

**OSCAR ORLANDO OTOYA PETIT**

**LIMA - PERÚ**

**2024**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**USMP**

UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS VALORES ELEVADOS DE LA FOSFATASA  
ALCALINA TERMOESTABLE Y LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO  
INTRAUTERINO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL  
NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, 2023.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADO POR:**

**EDGAR ENMANUEL MUÑOZ RETAMOZO**

**ASESOR:**

**DR. OSCAR ORLANDO OTOYA PETIT**

**LIMA, PERÚ**

**2024**

# ÍNDICE

	Págs.
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	5
1.1. Descripción de la situación problemática .....	5
1.2. Formulación del problema.....	6
1.3. Objetivos .....	6
1.3.1. Objetivo general .....	6
1.3.2. Objetivos específicos.....	6
1.4. Justificación .....	7
1.4.1. Importancia de la investigación .....	7
1.4.2. Viabilidad y Factibilidad .....	7
1.5 Limitaciones del estudio.....	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	9
2.1. Antecedentes .....	9
2.2. Bases teóricas .....	13
2.2.1. Fosfatasa alcalina.....	13
2.2.2. Papel de la fosfatasa alcalina en la gestación.....	13
2.2.3. Alteraciones gestacionales en relación a los niveles elevados de fosfatasa alcalina termoestable.....	15
2.2.4. Insuficiencia placentaria .....	15
2.2.5. Enfermedad hipertensiva del embarazo .....	15
2.2.6. Trabajo de parto prematuro .....	16
2.2.7. Bajo peso al nacer.....	16
2.2.8. Restricción del crecimiento intrauterino.....	16
2.3. Definición de términos básicos .....	17
CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES.....	18
3.1 Hipótesis .....	18
3.2 Variables y su definición operacionalización.....	18
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA .....	21
4.1 Diseño metodológico .....	21
4.2. Diseño muestral.....	22
4.3 Técnicas de recolección de datos.....	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos.....	26
4.5 Aspectos éticos.....	27
CRONOGRAMA.....	28
PRESUPUESTO.....	29
FUENTES DE INFORMACIÓN .....	30
ANEXOS .....	33

- 1. Matriz de consistencia ..... 33
- 2. Instrumento de recolección de datos ..... 35
- 3. Consentimiento informado ..... 36

NOMBRE DEL TRABAJO

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS VALORES ELE  
VADOS DE LA FOSFATASA ALCALINA TE  
RMOESTABLE Y LA RESTRICCIÓN DEL C  
RE**

AUTOR

**EDGAR ENMANUEL MUÑOZ RETAMOZO**

RECuento de palabras

**9236 Words**

RECuento de caracteres

**51217 Characters**

RECuento de páginas

**36 Pages**

Tamaño del archivo

**312.3KB**

Fecha de entrega

**Mar 11, 2024 8:54 AM GMT-5**

Fecha del informe

**Mar 11, 2024 8:55 AM GMT-5**

● **12% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 12% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1. Descripción de la situación problemática

La relación entre el desarrollo fetal y la funcionalidad placentaria ha sido controversial en la literatura, al plantearse si se puede emplear la evaluación de la actividad placentaria como método para determinar la edad y la madurez fetal. En 1934, Coryn había observado que los valores de la enzima fosfatasa alcalina (FA) aumentaban en el transcurso del embarazo. Luego, Wislocki y Dempsey, en 1946, empleó técnicas de microscopía de luz e histoquímica, descubriendo la presencia de FA en el sinciotrofoblasto (1,2).

Posteriormente, en 1963, Meade y Rosalki identificaron que la FA experimentó cambios significativos durante la gestación, siendo más marcado durante el segundo trimestre, y continúa aumentando hasta el parto. Más tarde, Neale et al. desarrollaron su propia técnica en 1965, para demostrar que la FA de naturaleza placentaria es termoestable, mientras que la FA derivada de otros tejidos, es termolábil. Seguido de ello, en el mismo año, Levine propuso el cálculo de la fosfatasa alcalina termoestable (FAT) en el suero de mujeres embarazadas como un indicador de la funcionalidad placentaria y la madurez fetal (2,3).

Sin embargo, el análisis bioquímico de la FAT no es un examen auxiliar solicitado comúnmente a las pacientes gestantes; incluso cuando estas son diagnosticadas ecográficamente con la condición patológica de restricción de crecimiento intrauterino (RCIU). La prevalencia a nivel internacional de esta alteración, se estima entre 6.9% - 23.8%. Los países en vía de desarrollo tienen mayor frecuencia de estos casos; un estudio en Ecuador (2019) menciona que la prevalencia de RCIU fue de 8,57%; y en el Perú (2021), el estudio refirió que hay un rango entre 3.7% - 22.4%; el cual varía según la ubicación geográfica; en donde la sierra tiene una prevalencia de 14.6%, la selva de 11.8% y la costa 8.1% (4-6).

Otro dato relevante, es que no existen directrices terapéuticas para controlar el RCIU durante el proceso de gestación; por lo que, solo se realiza el seguimiento hasta finalizar el parto; y definir los riesgos del neonato después del nacimiento como: las enfermedades cardiovasculares, renales, inmunológicas y neurológicas (7).

En consecuencia, el estudio se ejecutará en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), por ser un establecimiento que tiene una capacidad de atención alta para diferentes patologías; con lo cual se cuestionará si la medición de la fosfatasa alcalina puede contribuir eficazmente como una prueba bioquímica para evaluar la función de la placenta tempranamente, dado su origen placentario, su aumento progresivo y persistente, durante el embarazo, demostrado por la literatura.

Al obtener los valores promedio de las sustancias en estudio para cada semana de gestación, puede facilitar al médico especialista la identificación de la correlación directa entre las sustancias y las semanas de embarazo; así como la posible relación de la FAT materna como un indicador apropiado de la función de la placenta. Asimismo, se pueden obtener las líneas de regresión para entender las tendencias del fenómeno de RCIU.

## **1.2. Formulación del problema**

¿Existe asociación entre el nivel elevado de fosfatasa alcalina termoestable materno y la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023?

## **1.3. Objetivos**

### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar la asociación entre el nivel elevado de fosfatasa alcalina termoestable materno y la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Determinar los valores promedios de FAT materno semanalmente durante el segundo trimestre de gestación, en el HNAL, 2023.
- Determinar la frecuencia de casos e RCIU diagnosticados por ecografía en gestantes atendidas en el HNAL, 2023.
- Determinar la asociación entre los niveles de la FAT materno con el crecimiento intrauterino del feto, según las semanas de gestación en el HNAL, 2023.
- Determinar la diferencia entre los niveles de la FAT materno con el diagnóstico ecográfico de RCIU y gestantes sin RCIU en el HNAL, 2023.



## **1.4. Justificación**

### **1.4.1. Importancia de la investigación**

La propuesta de examen analítico consistirá en identificar ciertos aspectos en gestantes que reciben atención en un hospital de nivel III-1 de carácter nacional. Por lo que, se analizará la asociación entre la enzima FAT materna con la RCIU, pues se presenta una gran relevancia en la salud pública materno - infantil, ya que se generaría evidencias sobre la asociación entre los valores elevados de la FA y la disfunción placentaria con la consecuente restricción del crecimiento del feto. Con esta evidencia, se podría establecer un protocolo de vigilancia del valor absoluto y el grado de aumento de la FA para predecir el deterioro de la función placentaria; y ser un marcador de utilidad para determinar riesgo de restricción del crecimiento.

### **1.4.2. Viabilidad y Factibilidad**

Será viable cumplir el plan metodológico, puesto que se contará con el consentimiento médico - administrativo del HNAL para realizar el seguimiento semanal de dos grupos de gestantes: grupo estudio con diagnóstico ecográfico de RCIU y grupo control sin problemas en el embarazo.

Será factible ejecutar el proyecto, ya que se cuenta con el tiempo disponible para el seguimiento de las gestantes; en cuanto, al recurso financiero y material, los procedimientos médicos como el dosaje periódico de la enzima FAT materna y el control ecográfico no tienen un costo adicional para la gestante, ya que los programas de salud materno público es solventado por el estado gratuitamente. En cuanto a los recursos humanos, el estudio es factible, porque se cuenta con la experiencia del personal del servicio de ginecobstetricia y laboratorio, a cargo del control prenatal de las gestantes, y su atención durante la gestación, parto y puerperio.

## **1.5 Limitaciones del estudio**

El primer límite surge, por la idiosincrasia de la población que recibe atención en este hospital nacional; así, el estudio incluirá como población de estudio, a gestantes que acuden al HNAL, lo que restringe la capacidad de extrapolar los hallazgos a otro tipo de hospitales o clínicas que no tengan similares características.

Una segunda limitación del estudio podría ser la falta de uso protocolizado permanente del dosaje de la FAT materno de las gestantes que se atienden en el HNAL, por lo que, se realizara este seguimiento dentro del contexto del presente estudio.

Una tercera limitación podría ser la pérdida de datos por falta de asistencia de la gestante a sus controles.

Una cuarta limitación es que la información científica sobre la FAT materna aún es reducida, y a nivel nacional son escasos; ya que es un análisis bioquímico que no está registrado ni insertado en los controles prenatales de las gestantes peruanas.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes**

En la República de Eslovaquia, fue publicado un evento clínico, de una gestante en su tercer trimestre de embarazo, con niveles extremadamente elevados de la enzima FA (10,5 veces más de lo normal). La gestante de 23 años presentaba prurito generalizado; a la evaluación se identificó signos de hipotrofia fetal asimétrica debido a insuficiencia placentaria, y síntomas clínicos de un parto prematuro. Luego del parto, los valores se normalizaron. Los autores concluyeron que existe una relación potencial entre los niveles de FA y la insuficiencia placentaria y parto prematuro (8).

Es un estudio realizado en Estados Unidos en el periodo 2016 por Lozo y equipo, concluyeron que existe evidencia que los valores de FA se pueden elevar de manera aislada en el embarazo con niveles fisiológicos normales y que retornan a valores basales después del parto; sin embargo, cuando los niveles suben de manera extrema, pueden asociarse a complicaciones del embarazo. Los autores presentan el caso de gestante con elevación extrema de la FA en un embarazo complicado por diabetes gestacional y que presentó también complicaciones en el neonato quien presentó una trombocitopenia aloimmune neonatal (9).

La elaboración de un estudio en Nueva York, en el año 2022, por Ena Aurora y equipo, encontraron en el control prenatal de una gestante de 38 años, presión arterial severamente elevada persistente, con niveles extremos de FA; se realizó análisis de isoenzimas séricas que revelaron su origen placentario, por lo que se indujo el parto. El estudio patológico de placenta determinó “edema vellosos difuso y vaso de la placa coriónica con un denso trombo mural incrustado”, el estudio culmina en que existió una asociación entre elevación extrema FA en el embarazo y la disfunción placentaria (10).

En el estudio realizado por Sarah Mc Erlean y Chris King, se analizó el historial clínico de una embarazada de 31 años que presenta en la 26° semana de gestación, con dolor de cabeza, y valores marcadamente elevados de FA placentaria (1259 UI/L). Sus isoenzimas FA presentaban valores normales, por lo que se determinó que los niveles elevados procedían de placenta. El crecimiento fetal no era normal, había descendido al quinto percentil, además presentaba laceraciones del flujo diastólico final de la arteria umbilical, por lo que se le realizó la cesárea y los valores de FA materno retornaron a la normalidad.

El estudio concluye en que los niveles elevados de FA pueden ser utilizado como un marcador de insuficiencia placentaria y reducción del crecimiento intrauterino del feto (11).

En una publicación científica, en el año 2017, se analizaron 2 casos de embarazos con marcada elevación de isoenzimas placentarias de FA. Caso A: mujer primigesta de 29 años con elevación de FA de 5122 U/L; y Caso B: mujer de 20 años de edad con niveles de 3017 U/L de FA; en ambos casos no hubo complicaciones en el feto, retornando los valores a la normalidad después del parto. En este estudio se remarcó la importancia de realizar diagnósticos diferencial y permanente vigilancia de la madre y el feto; asimismo, vigilar a madres con dichas condiciones en embarazos posteriores, por riesgo a recurrencia (12).

Se reportaron estudios en los cuales negaron la asociación entre los valores incrementados de la FA del embarazo y problemas fetales, como el publicado en Estados Unidos en el 2020, por Stanley, quien, notificó un evento clínico de un embarazo, con niveles extremadamente elevados de FA 2817U/L; que significaba una elevación de 30 veces los valores normales dependientes de origen placentario. Se indujo el parto a la semana 39 y el recién nacido no tuvo ningún problema de salud, ni alteraciones placentarias; los niveles altos de la isoenzima placentaria se redujeron hasta la segunda semana postparto (13).

Un estudio realizado, durante el año 2018, de tipo cohorte prospectiva en 544 mujeres embarazadas sin diabetes mellitus gestacional, pero con niveles elevados de FA y la frecuencia de neonatos con masa corporal y estatura mayor para la edad gestacional. En dicho estudio, se halló que existía un riesgo significativamente mayor de neonatos grandes para la edad gestacional con madres con niveles elevados de FA (14).

Un diseño de serie de casos fue publicado, en el año 2021, buscó identificar la asociación entre los valores extremadamente elevados de FA y resultados perinatales adversos, para ello, se analizaron historias clínicas de gestantes de un centro médico universitario en el periodo 2010 al 2018. En dicho estudio se identificaron a 11 gestantes con niveles elevados de FA (entre 1052–4488 U/L). La sintomatología de las embarazadas era inespecífica; en el 83% de los casos demostró que los niveles elevados de FA, eran dependientes de placenta; las demás tenían elevación de origen óseo; 19% presentaron parto prematuro, 29% tuvieron diabetes mellitus gestacional y 29% trastornos hipertensivos (15).

En el reciente estudio realizado por Connolly en el año 2022, se detallan los hallazgos de gestante de 36 años con niveles extremadamente elevados de FA con sintomatología diversa (edema en piernas colestasis intrahepática del embarazo y preeclampsia). Tuvo parto prematuro a las 35 semanas, con un neonato de 3020 kilogramos, además se realizó un estudio de placenta, que reveló depósito de fibrina intervilloso leve, inflamación crónica

aguda focal leve de las membranas fetales. Los niveles de FA volvieron a la normalidad a las 15 semanas después del parto. El estudio concluye hallazgo de diversos resultados adversos del embarazo asociados a niveles extremadamente elevado de FA (16).

En un estudio de caso reciente publicado por Ferro y equipo en el año 2021, presenta resultados de niveles elevados extremos de FA en gestante de 32 años sin problemas en el recién nacido. La gestante, acude a control prenatal cursando el tercer trimestre de embarazo, por aumento de su presión arterial, identificándose un aumento de 24 veces (2877 U/L) en la semana 37 de gestación, y de 25 veces (3040 U/L) en la semana 38; luego de lo cual, dio a luz por parto vaginal; con un recién nacido de peso adecuado. La gestante fue controlada bajando los niveles de FA a la sexta semana de puerperio (17).

En un estudio de caso reportado en Portugal por Ferreira, se analiza la presencia elevación aislada de FA de 10 veces los valores normales. La gestante de 31 años en Portugal, tenía antecedentes de serias complicaciones obstétricas en anteriores embarazos, dependientes de la placenta. Tuvo un embarazo a término sin tratamiento, con un recién nacido normal, sin embargo, al estudio anatomopatológico de placenta, se reveló “intervallositis histiocítica crónica”, el cual se asocia a problemas placentarios autoinmunes y a niveles elevados de fosfatasa alcalina (18).

En el estudio desarrollado por Hirschmugl, se evaluaron 75 puérperas y 52 placentas humanas a término; se midió la “actividad de la FA en las vesículas de membrana plasmática de microvellosidades de las placentas, así mismo se evaluó el IMC y la adiposidad de madre e hijo, encontrándose asociación entre la FA de origen placentario y la adiposidad de la madre y del niño”. Además, se reporta una relación inversa entre la expresión del gen de la FA placentaria y la adiposidad infantil, que podría sugerir que la FA placentaria protegería al feto de madres obesas, de desarrollar obesidad infantil (19).

En el estudio realizado por Arbib, 2021 en Israel, se analizaron los niveles de FA de 5285 con embarazos a término sin complicaciones; dicho estudio reportó que la FA se eleva significativamente durante el embarazo principalmente durante el tercer y segundo trimestre, en comparación con las mujeres no embarazadas. alcanzando el máximo nivel antes del parto. El estudio concluye en que el valor de esta FA, se asocia con resultados adversos en los embarazos (20).

En un análisis comparativo de casos y controles ejecutados en la India, se evaluaron 60 gestantes con hipertensión y 60 sin alteraciones, para comparar los niveles de FA total y placentaria, como marcador bioquímico de trastornos hipertensivos del embarazo; encontrándose que los niveles séricos totales las FA eran significativamente más altos en los casos. El estudio concluye en que podrían ser marcadores para el diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo, pues esta patología hipertensiva puede implicar el estado vital de la madre, y el bienestar general del feto (21).

En una publicación se evaluaron los niveles de actividad de la FA total y placentaria en suero materno y neutrófilos de embarazos normales y con trisomía 21. Se identificó la isoenzima placentaria por su estabilidad relativa a la urea y al calor. Se halló una acentuación significativa de la actividad de todas las isoenzimas en todas las fases gestacionales en el suero materno de los embarazos normales, pero no se detectaron diferencias entre trimestres en los extractos de neutrófilos de las mismas muestras de sangre. Se buscó encontrar diferencias diagnósticas de la actividad de la isoenzima placentaria en los neutrófilos maternos de embarazos normales y afectados por la trisomía 21, pero no se descubrieron contrastes significativos en la actividad en los sueros maternos de ambos grupos ni en las proporciones de la enzima resistentes a la urea. A partir de estos resultados, se concluyó que la actividad de la FA de los neutrófilos no es un marcador útil para el cribado de fetos con trisomía 21 (22).

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Fosfatasa alcalina.**

El crecimiento fetal es un proceso complejo que depende de diversos factores maternos y fetales. La RCIU es una complicación de salud materno-fetal que se asocia con un mayor riesgo de mortalidad antes o después al nacimiento, así como con una mayor incidencia de complicaciones neonatales y a largo plazo en el desarrollo infantil. Una de las proteínas involucradas en el crecimiento fetal es la fosfatasa alcalina termoestable (FAT). (1,4,6)

Por lo que, la FA juega un papel protagónico en el proyecto de investigación. La FA es una molécula heterogénea compuesta por diferentes variantes de isoenzimáticas que se producen en diferentes órganos y tejidos a nivel corporal, incluyendo la placenta (8,23). Las diferentes isoenzimas de la FA se codifican por grupos de genes específicos de los cuales, al menos, tres se encuentran ubicados en el cromosoma 2q34-37, las isoenzimas ubicadas en el gen referido, corresponden con la FA placentaria e intestinal (8,9).

La FA de origen placentario ha demostrado ser particularmente estable a los cambios de temperatura en relación a las otras variedades de isoenzimas, por esto es considerada en la literatura clínica como “termoestable” (8,16). Esta estabilidad ante los cambios elevados de temperatura hace que sea muy fácil titular sus valores específicos en relación a los otros tipos isoenzimáticos de FA(1,24).

La tipificación placentaria de esta FAT obedece entre otras cosas a que solo es detectable en condiciones normales en mujeres embarazadas mostrando un incremento proporcional en medida que la gestación progresa; no siendo identificada en hombres o mujeres no gestantes salvo situaciones patológicas particulares (8,17).

Se ha establecido una asociación entre los valores elevados de FA durante el embarazo y ciertas complicaciones materno-fetales, como el parto prematuro, la hipertensión estimulada por la gestación, la RCIU, y el bajo peso al nacer (15,18).

### **2.2.2. Papel de la fosfatasa alcalina en la gestación.**

Aunque no se tiene muy claro el papel endocrino que juega la placenta en muchos de los procesos gestacionales, si se ha podido determinar que el sinciotrofoblasto es el encargado de producir la FA de naturaleza placentaria, y que esta tiende a aumentar entre la semana 15° y 25°, de aquellos embarazos sin complicaciones (8,25). En embarazos no complicados, la FA placentaria llega a representar hasta el 67% de la FA total durante el tercer trimestre gestacional, estos niveles pueden llegar a ser el doble de los valores en relación a mujeres no gestantes (8,23,26).

Muchos estudios han demostrado una relación estadísticamente significativa entre valores anormalmente elevados de FA placentaria y complicaciones de diversa índole durante el embarazo(9,26,27). Las principales relaciones encontradas entre los niveles elevados de FA placentaria y complicaciones durante el embarazo incluyen: trabajo de parto prematuro, trastornos hipertensivos del embarazo, RCIU y bajo peso al nacer (27,28).

Aunque no se tiene muy claro el mecanismo fisiopatológico por el cual pudiesen estar relacionados los incrementos de la variante placentaria de la FA en relación a las patologías materno-fetales descritas, se ha planteado la hipótesis de que cierto grado de insuficiencia placentaria o defectos específicos de la de la función placentaria podrían ser las causas aparentes de estos trastornos tanto para la madre como para el feto (20). El incremento de los valores de la FA placentaria en mujeres no gestantes se ha relacionado con algunos procesos de tipo oncológico relacionado a células germinales (21,23).

### **Tipos de fosfatasa alcalina.**

La FA en una molécula heterogénea compuesta por varios tipos de isoenzimas que se producen en diferentes órganos y tejidos. Se ha descrito formas isoenzimáticas en: el hígado, los huesos, el intestino, los riñones y la placenta (21,29).

Los valores de la FA suelen incrementarse en relación a ciertos procesos patológicos de los órganos que producen cada isoenzima específica (23). En el caso de la variante placentaria de la FA, esta suele incrementarse hasta tres veces sus valores durante la gestación, en cambio, disminuye nuevamente hacia sus valores normales durante el puerperio (21,29).

Se han descrito tres grupos de genes en el cromosoma 2q34-37 que codifican las isoenzimas de la FA placentaria e intestinal y un cuarto gen ubicado en el cromosoma 1p36.1-34 que codifica las isoenzimas de las FA producidas en el hígado los huesos y los riñones (8,26).

La FA hepática y ósea representan la mayor parte de la FA total en el paciente adulto, la variante intestinal representa solo una pequeña proporción y la variante placentaria adquiere relevancia clínica solo en el embarazo, en condiciones normales no debería estar elevada en mujeres no gestantes (8,30).



### **2.2.3. Alteraciones gestacionales en relación a los niveles elevados de fosfatasa alcalina termoestable.**

La actividad de la FAT materno se ha relacionado con el crecimiento fetal y se ha utilizado como un marcador indirecto del crecimiento fetal en estudios previos. Diversas publicaciones han hallado la asociación entre la actividad de la FAT y la RCIU, y se ha encontrado que la actividad de la FAT en el suero materno está exacerbada en mujeres con RCIU en antagónico con mujeres con embarazos normales. (5,6)

La FAT anormalmente elevada en mujeres gestantes ha sido relacionada con diferentes procesos patológicos tanto para la madre como para el feto, entre estos se encuentran: trabajo de parto prematuro, hipertensión durante el embarazo, el RCIU, o el bajo peso al nacer (31-34). Aunque no se tiene muy claro el mecanismo por el cual la elevación de los niveles de FAT podrían estar relacionadas con estas alteraciones, se han descrito varias hipótesis que las relacionan con grados variables de insuficiencia placentaria (23). A continuación, se describen las definiciones técnicas de estas patologías:

### **2.2.4. Insuficiencia placentaria**

Dándole un enfoque pragmático, la insuficiencia placentaria se precisa como la pérdida funcional de este órgano para cumplir sus objetivos específicos de brindar sustentación nutricional y defensa del feto (32).

Existen muchos mecanismos fisiopatológicos que pueden ocasionar grados variables de insuficiencia placentaria, pero la mayoría de ellos están relacionados con alteraciones de la circulación efectiva entre el útero y la placenta. Esto genera graves repercusiones tanto en el crecimiento como en el bienestar del feto (32,33).

### **2.2.5. Enfermedad hipertensiva del embarazo**

La patología hipertensiva del embarazo se detalla como la elevación anormal de las cifras de presión arterial en mujeres gestantes sin antecedentes previos de patología hipertensiva (34). Esta elevación de la presión arterial estimulada por el embarazo se muestra generalmente a partir de la 20<sup>o</sup> semana de la gestación, y cesa, luego del puerperio (34). La fisiopatología de este tipo de fenómenos hipertensivos hacen suponer que están relacionados con los fenómenos anormales de placentación o disfunciones específicas de la placenta que aún no se encuentran bien establecidos (31,35). La enfermedad hipertensiva del embarazo trae grandes riesgos tanto para el estabilidad del feto como de la madre durante el periodo gestacional y el puerperio inmediato (27,36).

### **2.2.6. Trabajo de parto prematuro**

Se refiere al alumbramiento de un feto antes de completarse la semana 37 de gestación o los 259 días estimados desde la concepción. Se cataloga internacionalmente a la prematuridad en cinco clases, según su grado se divide en: prematuro general, que se caracteriza por presentar un tiempo inferior a 37° semana; prematuro tardío, que tiene el nacimiento entre la semana 34° y la 36°; moderadamente prematuro, se identifica por el rango entre la semana 32° y la 34°; muy prematuro, se reconoce por un parto inferior a la semana 32°; y prematuro extremo cuando es menor de la 28° semana. Es importante señalar que el bienestar del feto al momento del parto guarda una relación directa con el grado de prematuridad y bienestar, al que se presenta. (32,37,38).

### **2.2.7. Bajo peso al nacer**

La definición generalmente aceptada por las instituciones internacionales es la de un recién nacido que pesa menos de 2500 gramos al momento de su nacimiento, sin tener en cuenta su edad gestacional (36). Asimismo, se ha establecido otras categorías para esta condición, como, el muy bajo peso al nacer, que se refiere a neonatos que pesan menos de 1500 gramos en el momento de su nacimiento, y, aquellos que pesan menos de 1000 gramos en el momento del nacimiento se consideran como extremadamente bajo peso al nacer. (39). Desde la perspectiva etiológica, se refiere que obedece a una combinación orígenes gestacionales y tiene una relación directamente proporcional con riesgo de complicaciones para el neonato tanto en el momento del nacimiento como en su desarrollo posterior (8,14).

### **2.2.8. Restricción del crecimiento intrauterino**

Para fines técnicos, se determina que un feto presenta RCIU cuando se encuentra en la parte inferior del percentil 10 en proporción a su masa corporal gestacional esperado para la edad, pudiendo este parámetro coincidir o no con su peso esperado al nacer (28). Esta restricción en el crecimiento intrauterino puede ser simétrica (armónica) o asimétrica (disarmónica) según afecte de manera equitativa a todos los órganos del feto o no. La RCIU es un considerada un problema de relevancia clínica por los efectos adverso para el feto tanto en su etapa perinatal como posterior al nacimiento (4,5).

Además, la FAT está involucrada en la mineralización ósea y el crecimiento fetal. Se ha formulado que la acentuación de la actividad de la FAT en mujeres con RCIU puede estar relacionada con la disminución del crecimiento fetal y la mineralización ósea. Además, la disminución de la actividad de la FAT puede estar relacionada con la disminución del suministro vital a través de la placenta en mujeres con RCIU. Por lo que, RCIU es un problema obstétrico que se vincula con una alarma crítica para trastornos perinatales y en la evolución infantil. (1,17)

### **2.3. Definición de términos básicos**

- **Gestante**, mujer embarazada, durante el periodo de 280 días.
- **Crecimiento intrauterino**, se define como el desarrollo insuficiente del feto en el útero durante el periodo de gestación.
- **Fosfatasa alcalina**, comprende en la proteína que se halla en todos los tejidos corporales.
- **Valores normales**, Hombres 40 – 129 U/L, Mujeres 35 – 104 U/L, niños menores de 300 U/L
- **Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)**, se trata de un evento clínico, en el que, el crecimiento del feto durante el embarazo no sigue un patrón adecuado según su edad gestacional.

## **CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Hipótesis**

H1: Existe relación entre el nivel elevado de fosfatasa alcalina termoestable materno y la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023.

H0: No existe relación entre el nivel elevado de fosfatasa alcalina termoestable materno y la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023

### **3.2 Variables y su definición operacionalización**

Variables	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Fosfatasa Alcalina Termoestable Materno ( V. Independiente)	Es una enzima placentaria que aumenta gradualmente durante la gestación, que se caracteriza por su estabilidad ante el aumento de temperatura. Además, es procesada a través de la técnica de Baño María.	Cuantitativa	Unidades por litro (U/L)	Razón	Mujeres: 35 – 104 (U/L)	Examen auxiliar sanguíneo
Restricción del crecimiento intrauterino (V. Dependiente)	Se refiere al desarrollo fetal anormal en el útero materno, que no sigue el patrón de crecimiento esperado.	Cuantitativa	Percentil	Razón	Percentil < 10, en relación a su peso gestacional.	Ecografía obstétrica
Edad	Son los años cumplidos por mujeres al inicio de la concepción.	Cuantitativa	Años	Razón	Fecha de nacimiento	DNI
Edad gestacional	Se refiere a la edad del feto en semanas, calculado a partir del último periodo menstrual.	Cuantitativa	Fecha del último periodo menstrual	Razón	Semana 20 hasta semana 40	Historia clínica
Hipertensión Gestacional	Es una complicación médica, que puede manifestarse después de la semana 20 de gestación.	Cuantitativa	mmHg	Razón	Mayor a 140/90 mmHg	
Diabetes Gestacional	Es una afección médica en gestantes, caracterizándose por niveles elevados de azúcar en sangre.	Cuantitativa	mg/dl	Razón	Mayor a 140 mg/dl	Test de O'Sullivan

Trabajo de parto prematuro	Es cuando se produce las contracciones para el parto antes de las 37 semanas.	Cuantitativa	SEMANAS	Razón	28 a 37 semanas	CLASIFICACION DEL RN SEGÚN EDAD GESTACIONAL
Bajo peso al nacer	Cualquier neonato cuya masa corporal sea inferior a 2500 gramos, sin considerar la edad gestacional.	Cuantitativa	Gramos	Razón	MENOR A 2500 GR	CLASIFICACION DEL RN DEACUERDO AL PESO DE NACIMIENTO (WHO)
Consumo de fármacos	Ingesta de medicamentos prescritos por el médico.	Cualitativa (Polifarmacológica)	Nivel de riesgo fetal	Ordinal	<p>Categoría A: SIN RIESGO FETAL</p> <p>Categoría B: RIESGO MÍNIMO, PERO ES ACEPTABLE SU USO</p> <p>Categoría C: RIESGO LEVE, LOS BENEFICIOS DEBEN SER MAYORES.</p> <p>Categoría D: RIESGO MODERADO, SON INDISPENSABLES PARA LA GESTANTES.</p> <p>Categoría X: CONTRAINDICADO PARA USO EN GESTANTES.</p>	Según la clasificación de seguridad de medicamentos para gestantes de la FDA.

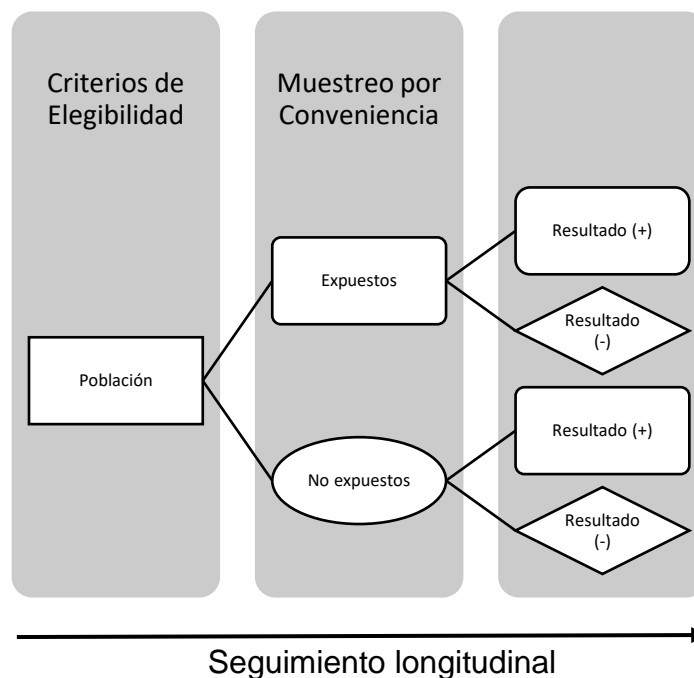
## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Diseño metodológico

Se empleará un método cuantitativo en el que pretende evaluar y examinar la conexión entre las variables de forma precisa y objetiva. En consecuencia, se establecerán los siguientes parámetros para la selección y estructura de la investigación académica:

- **Según la intervención del investigador:** será un enfoque observacional, en la cual, se registrará los acontecimientos o fenómenos de las variables sin ninguna manipulación de estas.
- **Según el alcance:** se considerará analítico porque se buscará asociar o correlacionar las variables, y verificar la dependencia de causa y efecto.
- **Según el diseño:** será un enfoque no experimental, en el que no se realizará modificaciones o intervenciones de las variables y se analizará la relación entre ellas.
- **Según las mediciones de las variables de estudio:** se empleará un método de seguimiento longitudinal, a causa de que se llevarán a cabo evaluaciones semanales, a partir de la semana 20 del embarazo.
- **Según el momento de recolección de datos:** se utilizará un enfoque prospectivo, porque los datos a recopilar se realizarán a lo largo del tiempo, mientras avanza el periodo gestacional.

En tal sentido, se propone un estudio cohorte prospectivo, con las siguientes características: observacional, prospectivo, longitudinal, y comparativo (de causa a efecto) (40,41).



## **4.2. Diseño muestral**

### **Población**

Las participantes de la investigación serán aquellas mujeres gestantes que estén efectuando sus correspondientes controles prenatales de los consultorios externos del servicio de Gineco-Obstetricia del HNAL

### **Unidad de estudio**

Será la paciente gestante que se encuentre en el segundo trimestre de gestación (en el lapso de tiempo de la 20° semana) hasta el tercer trimestre (37° semana gestacional o más), que realice sus controles en la consulta externa de Ginecología y Obstetricia del HNAL de Lima, durante mayo a agosto del 2023.

### **Criterios de elegibilidad**

#### **Criterios de inclusión para pacientes expuestos al factor de interés**

- Pacientes mujeres entre el inicio del segundo trimestre hasta el tercer trimestre de gestación.
- Pacientes gestantes primerizas.
- Pacientes gestantes con diagnóstico ecográfico de RCIU.
- Pacientes gestantes que presenten un control prenatal constante, según el registro de la historia clínica.

#### **Criterios de inclusión para pacientes no expuestos al factor de interés**

- Pacientes mujeres entre el inicio del segundo trimestre hasta el tercer trimestre de gestación.
- Pacientes gestantes primerizas.
- Pacientes gestantes saludables.
- Pacientes gestantes que presenten un control prenatal constante, según el registro de la historia clínica.

#### **Criterios de exclusión para ambas cohortes:**

- Gestantes con embarazo múltiple.
- Gestantes que presenten enfermedades hepáticas, digestivas u óseas; en donde, la producción de la FA esta alterada.
- Gestantes con diabetes o hipertensión preconcepcional.
- Gestantes con infecciones crónicas o agudas graves, enfermedades hematológicas, renales o albuminuria, o tumorales.



- Gestantes con alguna enfermedad crítica que pueda impedir su participación.
- Gestantes que no deseen participar.
- Gestantes que no asistan a las citas programadas para el examen de laboratorio (FAT).
- Gestantes que consuman medicamentos que alteren la fosfatasa FA; drogas o alcohol.

### **Tamaño de la muestra**

Se considerará en el estudio de cohorte únicamente a aquellas mujeres en estado de gestación que se ajustan a los parámetros de selección, en el intervalo de los meses de mayo a diciembre del 2023. Se dividirá en dos grupos, pacientes gestantes expuestas y no expuestas. Además, el grupo de pacientes gestantes expuestas y no expuestas debe tener una “muestra representativa”, según Laredo (40) la cantidad de participantes en su estudio obtuvo una relación de 3:1 (gestantes expuestas/gestantes no expuestas).

### **Muestreo**

Se aplicará el método de conveniencia, el cual implica la designación y disponibilidad de la participante, o según el parámetro del autor; por lo que se considera un procedimiento no aleatorizado.

### **4.3 Técnicas de recolección de datos**

El método de recopilación de información que empleará es de carácter observacional, puesto que se registrarán los datos en una ficha de recopilación de información diseñada por el autor, siguiendo los objetivos y la definición operacional de las variables establecidas.

Las fuentes que se utilizarán principalmente son historias clínicas, DNI, resultados de la ecografía obstétrica, y el análisis de laboratorio para la fosfatasa alcalina termoestable materna.

- Ecografía obstétrica

Es un método de diagnóstico por imágenes que se emplea para visualizar el crecimiento del feto y el embarazo en general. Este examen aplica vibraciones acústicas de alta frecuencia para recrear las representaciones visuales en tiempo real del útero, el feto y los órganos circundantes. Siendo un examen seguro y no invasivo para la madre y el feto (39).

Entre los objetivos de la ecografía tenemos: - Corroborar la concepción y determinar el tiempo gestacional; - Valorar la relación de masa corporal y estatura en relación al desarrollo fetal; - Detectar anomalías congénitas o complicaciones de salud en el feto; - Evaluar la ubicación de la placenta y el flujo sanguíneo en el útero; - Determinar el número de fetos en el embarazo múltiple (39).

Esta exploración es un examen estandarizado que se realiza trimestralmente en el consultorio de gineco-obstetricia del HNAL; en donde el personal de salud capacitado y encargado de la evaluación, dirige a la paciente gestante acostarse en una camilla con el abdomen expuesto y se aplica un gel conductor en el abdomen. Luego, se mueve un transductor sobre el abdomen, el cual emite ondas sonoras y recibe las señales reflejadas para producir imágenes en una pantalla.

- Examen de laboratorio: Fosfatasa alcalina termoestable materna

Es un examen de bioquímica para evaluar la enzima termoestable materna de la FA. La recolección de la muestra sanguínea se efectuará por punción venosa en ayunas, para evitar posibles alteraciones en los valores sanguíneos. Después de la extracción de sangre, se permitirá que la muestra se coagule a una temperatura establecida sin necesidad de un ambiente controlado, durante un lapso de tiempo determinado de 60 minutos. Una vez que la sangre esté coagulada, se separará el suero mediante centrifugación a 4000 rpm durante un lapso de 10 minutos. El suero obtenido se utilizará el mismo día para medir la actividad enzimática. La enzima puede conservarse durante 7 días a 4 °C (14,40).

- a. Método por baño maría

Para llevar a cabo el procedimiento, se debe calentar el baño maría previamente hasta alcanzar la temperatura deseada de 56 °C. Una vez que la temperatura se haya logrado, se debe agregar 0.5 ml de suero en cada tubo y taparlos con papel parafilm. Los tubos deben ser incubados a 56 °C durante 15 minutos. Finalmente, los tubos se deben transferir a un baño de hielo para interrumpir el proceso de calentamiento (40).

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

Con el propósito de realizar el proyecto, se empleará un registro para la recopilación de información (ANEXO 02), la cual consta de varios ítems que corresponden a la estructura del estudio. A continuación, se detallan los ítems utilizados:

- Código de paciente: es una codificación asignado por el investigador para ambos grupos.  
Pacientes gestantes expuestas: RCI001, RCI002, RCI003, .....; hasta alcanzar el tamaño muestral.  
Pacientes gestantes no expuestas: G001, G002, G003, .....; hasta alcanzar el tamaño muestral.
- Número de expediente clínico, el cual es determinado por el HNAL.
- Dx. Ecográfico de RCIU, en donde se indicará la fecha de la ecografía, la confirmación o no del diagnóstico, y el valor del percentil.
- Edad de la gestante; obtenida a partir de la fecha de nacimiento.
- Edad gestacional; obtenida desde el inicio del último periodo menstrual como punto de partida.
- Consumo de fármacos, será consultada directamente a las gestante y verificada con la historia clínica; para luego clasificarla según la clasificación de seguridad de medicamentos para gestantes de la FDA.
- Fosfatasa alcalina termoestable materna; será obtenida una vez por semana diez veces consecutivamente. Para lo cual asistirán al laboratorio del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Diabetes gestacional, será identificado a través de la prueba de Test de O'Sullivan; siempre y cuando presenten una alteración en la prueba de glucosa convencional.
- Hipertensión gestacional; haya sido diagnosticado por el médico tratante, por lo que se obtendrá de la historia clínica.
- Otras patologías; si es que existiera alguna otra patología previa a la gestación o desarrollada en el proceso; que no afecte los criterios exclusión e inclusión.
- Trabajo de parto; se identificará si fue prematuro o a término.
- Peso al nacer; es la masa corporal del neonato al nacer.

Al seleccionar las pacientes gestantes de los grupos expuestos y no expuestos, se entregará el consentimiento informado (ANEXO 03), la cual explicará la importancia del estudio. Asimismo, también hay una sección de compromiso para que la gestante asista a sus controles semanales de la fosfatasa alcalina termoestable materno.

#### 4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se manejará estadísticamente con el sistema de computadora SPSS para el diagnóstico de los elementos. Primero se obtendrá el tamaño muestral, de acuerdo a los siguientes valores:

- Nivel de significancia, según los antecedentes es 95% (1.96) (14).
- Poder estadístico, como valor mínimo se utilizará 80% de potencia (21).
- Tamaño del efecto, de acuerdo a los antecedentes consultados no mencionan el valor de este factor, más sugieren utilizar la fórmula de Cohen para encontrar esta información.

Después, se verificará si los datos de FAT materno se distribuyen normalmente en el grupo de mujeres embarazadas con RCIU mediante la prueba de Shapiro-Wilk, con el fin de evaluar su normalidad. De esta forma:

- Sí, la distribución es normal, se seleccionará pruebas paramétricas como la T de Student para muestras relacionadas.
- O, sí es, sin distribución normal, se utilizará pruebas no paramétricas como la prueba de Wilcoxon.

Seguidamente, se llevará a cabo el informe detallado y la clasificación de las variables, junto con su conversión a formatos estadísticos para su análisis descriptivo e inferencial. La exposición de los valores se efectuará mediante la presentación en forma de frecuencias, así como el uso de medidas estadísticas: la media aritmética (valor promedio, considerado de tendencia central); y la desviación estándar (medir la dispersión o variabilidad de los datos).

Las variables serán consideradas según la operacionalización de variables:

- Variable cuantitativa: Fosfatasa alcalina termoestable materno, restricción de crecimiento intrauterino, edad, edad gestacional, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, trabajo de parto, y peso al nacer.
- Variable cualitativa: Consumo de fármacos.

Para la variable cualitativa se aplicará la prueba de Chi cuadrado. Para todas las pruebas, se considerará valor significativo  $p < 0,05$  con un intervalo de confianza al 95%.

## 4.5 Aspectos éticos

Al ser una investigación con una metodología de cohorte, es fundamental utilizar los valores éticos de la Declaración de Helsinki; ya que implica a una población de mujeres gestantes que serán evaluadas mediante pruebas bioquímicas de la FAT materna. Del mismo modo, se gestionará la confirmación ante la comisión de ética e investigación tanto de la USMP como del HNAL, asegurando la conformidad y seguridad del estudio. Por lo que, se consideraran:

**Consentimiento informado:** Las gestantes estarán plenamente informadas sobre el estudio y dar su consentimiento voluntario para participar. La información proporcionada será comprensible y completa, y las gestantes tendrán la facultad de dimitir en la participación en cualquier momento que lo deseen.

**Confidencialidad:** Se avalará la confidencialidad de la información recopilada durante el estudio. Las gestantes serán informadas sobre cómo se utilizará y protegerá su información personal.

**Riesgos y beneficios:** Se evaluará los riesgos y beneficios potenciales de la investigación para las gestantes y para la sociedad en general.

**Justicia:** Se garantizará que la selección de las gestantes para la investigación sea equitativa. También se considerará los beneficios que el estudio puede ofrecer a la población de gestantes en general.

**Cuidado y protección de las gestantes:** Se proporcionará atención médica adecuada antes, durante y después a las gestantes del estudio. También se tomará medidas para proteger a las gestantes de cualquier daño o efecto secundario potencial.

### CRONOGRAMA

FASES	Mayo DE 2023				JUNIO DE 2023				JULIO DE 2023				AGOSTO de 2023			
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 1	S 2	S 3	S 4	S 1	S 2	S 3	S 4	S 1	S 2	S 3	S 4
Validación y autorización del proyecto de estudio.																
Registro de datos																
Evaluación y análisis de datos																
Preparación del reporte final																

## PRESUPUESTO

	<b>Costos</b>	<b>Costo total</b>
<b>Recursos Disponibles</b>		2050
<b>Infraestructura</b>		
PC	2000	
Dispositivos de memoria	50	
<b>Recursos Necesarios</b>		
<b>Personal</b>		1150
Digitador	500	
Corrector	150	
Analista estadístico	500	
<b>Gastos de trabajo de campo</b>		1020
Desplazamiento	400	
Comestible (refrigerio)	200	
Fotocopias, encuadernación	200	
Internet	120	
Permiso del hospital	100	
<b>Accesorios</b>		
Útiles de oficina	100	2150
<b>Otros</b>	100	100
<b>Total</b>		<b>4,420</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Rodríguez Soto A, Velasco Chiriboga A, Guzman Nino A. Fosfatasa Alcalina Termoestable En Sangre Y Liquido Amniotico. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 1973;24(6):435-40.
2. Levine B, Wood W. Maternal serum alkaline phosphatase and placental function. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;91(7):967-71.
3. Bagga OP, Mullick VD, Madan P, Dewan S. Total serum alkaline phosphate and its isoenzymes in normal and toxemic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104(6):850-5.
4. Ayala Peralta FD, Guevara Ríos E, Carranza Asmat C, Luna Figueroa AM, Moreno Reyes KF. Prevalencia y factores obstétricos asociados a restricción del crecimiento fetal intrauterino. *Rev Peru Investig Matern Perinat.* 2022;10(4):51-63.
5. Gutiérrez Ruilova KR, Moreno Montes LF, Tapia Cárdenas JP. Prevalencia de restricción de crecimiento intrauterino y factores asociados , Hospital José Carrasco Arteaga , Cuenca , 2015-2019. *Anatomía Digit.* 2023;6(2):6-20.
6. Eduardo Sepúlveda S, Fátima Crispi B, Andrés Pons G, Eduard Gratacos S. Restricción de crecimiento intrauterino. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2014;25(6):958-63.
7. Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(April):10-2.
8. Ferianec V, Linhartová L. Extreme elevation of placental alkaline phosphatase as a marker of preterm delivery, placental insufficiency and low birth weight. Vol. 32, *Neuroendocrinology Letters.* 2011.
9. Lozo S, Atabeygi A, Healey M. Extreme Elevation of Alkaline Phosphatase in a Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes and Infant with Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:1-3.
10. Arora E, Juron T, Fuks A, Salafia C. Extreme Elevation of Alkaline Phosphatase in a Pregnancy Complicated by Uncontrolled Chronic Hypertension and Its Association With Placental Pathology. *J Endocrinol Metab [Internet].* 2022;12(1):49-52.
11. McErlean S, King C. Does an abnormally elevated maternal alkaline phosphatase pose problems for the fetus? *BMJ Case Rep.* 2019;12(4).
12. Yulia A, Wijesiriwardana A. Extremely high isolated maternal alkaline phosphatase serum concentration {textendash} 2 case reports and literature review. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(Suppl 1):A65--A66.
13. Stanley Z, Vignes K, Marcum M. Extreme elevations of alkaline phosphatase in pregnancy: A case report. *Case reports women's Heal.* 2020;27:e00214.
14. Liu Y, Hou W, Meng X, Zhao W, Pan J, Tang J, et al. Early elevated alkaline phosphatase increases the risk of large-for-gestational-age birth weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;141:209-16.
15. Di Carlo M, Pandolfo M, Negri G, Ruda Vega H, Vazquez Blanco M, Perazzi B. Estudio de parámetros bioquímicos en sangre de cordón umbilical como indicadores de sufrimiento neonatal en diferentes grupos de patologías maternas. *Rev Bioanálisis.* 2019;20-30.



16. Connolly CT, Grubman O, Al-Ibraheemi Z, Kushner T. A Case of Markedly Elevated Isolated Alkaline Phosphatase in the Third Trimester of Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2022;2022:1611304.
17. Ferro B, Marques I, Paixão J, Almeida M do C. Incidental Finding of Extreme Elevation of Serum Alkaline Phosphatase in Pregnancy. *Vol. 13, Cureus. United States*; 2021. p. e17211.
18. Hirschmugl B, Crozier S, Matthews N, Kitzinger E, Klymiuk I, Inskip HM, et al. Relation of placental alkaline phosphatase expression in human term placenta to maternal and offspring fat mass. *Int J Obes*. 2018;42(6):1202-10. /
19. Arbib N, Sacks KN, Salman L, Sneh-Arbib O, Berezowsky A, Krispin E, et al. Normal distribution of alkaline phosphatase levels during pregnancy. *Clin Exp Obs Gynecol*. 2021;48(6):1393–1399.
20. Rajagambeeram R, S AR, Ghosh S, Basu S, Ramasamy R, Murugaiyan S. Diagnostic Utility of Heat Stable Alkaline Phosphatase in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Clin DIAGNOSTIC Res*. 2014;8(11):CC10-3.
21. Peleg L, Ries L, Getslev V, Lusky A, Chaki R, Lipitz S, et al. Heat stable and urea resistant alkaline phosphatase in maternal neutrophils from normal and Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. marzo de 1999;19(3):224-8.
22. Wilkof-Segev R, Hallak M, Gabbay-Benziv R. Extremely high levels of alkaline phosphatase and pregnancy outcome: Case series and review of the literature. *J Perinat Med*. 2021;49(2):191-4.
23. Díaz Infante JS, Fonseca Yerena ME, Murrieta Necochea S, Karchmer S. Fosfatasa alcalina termoestable, ocitocinasa, estriol uterino y función placentaria. *Ginecol Obstet Mex*. 1971;30(181).
24. Aular-García J, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N. Fosfatasa alcalina placentaria para la predicción de parto pretérmino. *Progresos Obstet y Ginecol*. noviembre de 2015;59(5):288-92.
25. Lorenzo P, Domínguez R, Jesús D, Cabrera H, Adriana D, Pérez R. Bajo peso al nacer. Algunos factores asociados a la madre. *Rev Cuba Obs Ginecol*. 2005;3(1):1-7.
26. Toro Merlo J, Uzcategui U. Determinación citoquímica de fosfatasa alcalina leucocitaria en hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Obs ginecol Venez*. 1981;225-8.
27. Alvarez L, Moreyra I, Martínez M, Mosqueda D. Retardo del crecimiento intrauterino: diagnóstico. *Rev Posgrado la Vía Cátedra Med*. 2005;148:1-4.
28. Siemienowicz K. Fetal programming of adult disease : Causes and consequences of metabolic dysregulation in an ovine model of PCOS Katarzyna Siemienowicz The University of Edinburgh. University of Edinburgh; 2017.
29. Barber MA, Reyes C, Eguiluz I, Alonso L, Hijano JV, Narbona I, et al. Insuficiencia placentaria: concepto y causas. *Visión actual. Clin Invest Ginecol Obstet*. enero de 2001;28(3):107-9.
30. Ulanowicz MG, Parra KE, Rozas GV, Monzón DLT. Hipertensión Gestacional. *Cosideraciones Generales, Efectos Sobre La Madre Y El Producto De La*

Concepcion. Rev Posgrado la Vía Cátedra Med. 2005;152:19-22.

31. Alfonso Mendoza Tascón L, Isabel Claros Benítez D, Isabel Mendoza Tascón L, Deyfilia Arias Guatibonza M, Bibiana Peñaranda Ospina C. Artículo Especial Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. REV CHIL Obs GINECOL. 2016;81(4):330-42.
32. Castro-Delgado ÓE, Salas-Delgado Í, Acosta-Argoty FA, Delgado-Noguera M, Calvache JA. Muy bajo y extremo bajo peso al nacer. Pediatría (Santiago). enero de 2016;49(1):23-30.
33. Vázquez-rivero D, Álvarez-guerra-gonzález E, Vilas-bormey MA. Variables maternas metabólicas y mixtas , su relación con la restricción del crecimiento uterino Metabolic and mixed maternal variables , their relationship with uterine. 2021;25(6):873-81.
34. Pablo J, Urquiza N, Teresa M, Ávila S, Morales Garza LA, Manuel V, et al. Enfermedad hipertensiva del embarazo. Med Crítica. 2010;24(4):190-5.
35. Rosell Juarte E, Raquel Brow Bonora D, lejandro edro Hernández Policlínico Comunitario Docente AP, JFinlay C. A RTI CULOS ORI GI N ALES Factores de riesgo de la enfermedad hipertensiva del embarazo Risk factors of hypertensive disease in pregnancy. Arch Med Camaguey. 2006;10(5):53-61.
  
36. Bigolin Jantsch L, Teixeira Canto R, Martins de Melo A, Rinaldo Scaburi I, Nascimento Correa de Andrade E, Tatsch Neves E. Fatores obstétricos associados ao nascimento de bebês prematuros moderados e tardíos. Enfermería Glob. 2021;20(1):23-58.
37. Palencia A. PARTO PREMATURO. Academia. 2019;15(8):9-19.
38. Gómez Mendoza C, Ruiz Alvarez P, Garrido Bosze I, Rodríguez Calvo M. Bajo peso al nacer, una problemática actual. Rev Arch Med Camagüey. 2018;22(4):406-11.
39. Herbas Torrico BC, Rocha Gonzales EA. Metodología científica para la realización de investigaciones de mercado e investigaciones sociales cuantitativas. Perspectivas. 2018;21(42):123-60.
40. Laredo M. Determinación de la actividad de la fosfatasa alcalina placentaria durante el embarazo . Universidad Nacional Autónoma de México; 1988.
41. González-González A, Rodríguez-González R, Herrero-Ruiz B. Ecografía en obstetricia. An Pediatría Contin. 2009;7(1):39-44.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>¿Existe asociación entre el nivel elevado de fosfatasa alcalina termoestable materno y la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023?</p>	<p><b>GENERAL</b> Determinar la asociación entre el nivel elevado de fosfatasa alcalina termoestable materno y la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023.</p> <p><b>ESPECÍFICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Determinar los valores promedios de FAT materno semanalmente durante el segundo trimestre de gestación, en el HNAL, 2023.</li> <li>– Determinar la prevalencia en gestantes con diagnóstico</li> </ul>	<p><b>H1:</b> Existe relación entre el nivel elevado de Fosfatasa alcalina termo estable materno, con la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023.</p> <p><b>H0:</b> No existe relación entre el nivel elevado de Fosfatasa alcalina termo estable materno, con la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023.</p>	<p>Estudio cohorte prospectivo, con las siguientes características: observacional, prospectivo, longitudinal, y comparativo (de causa a efecto).</p>	<p><b>Población:</b> Serán las pacientes gestantes que estén realizando sus controles prenatales en los consultorios externos de Ginecología y Obstetricia del HNAL.</p> <p><b>Técnica de recolección de datos:</b> Encuesta, Ficha de registro de datos.</p> <p><b>Procesamiento de datos:</b> Programa estadístico SPSS</p>	<p>Historias clínicas, DNI, resultados de la ecografía obstétrica, y el análisis de laboratorio para la fosfatasa alcalina termoestable materna, que serán recolectados en una ficha de recolección de datos elaborado por el investigador.</p>

	<p>ecográfico de RCIU atendidas en el HNAL, 2023.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Determinar la asociación entre los niveles de la FAT materno con el crecimiento intrauterino del feto, según las semanas de gestación en el HNAL, 2023.</li><li>– Determinar la diferencia entre los niveles de la FAT materno con el diagnóstico ecográfico de RCIU y gestantes sin RCIU en el HNAL, 2023.</li></ul>				
--	---	--	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

INSTRUMENTO					
<b>Asociación entre los valores elevados de la Fosfatasa Alcalina Termoestable y la Restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023.</b>					
Código de paciente			Número de expediente clínico		
Dx. Ecográfico Restricción Crecimiento Intrauterino (RCI)			Fecha del examen ecográfico: ____/____/____		
SI (____)		NO (____)		Valor del Percentil:	
Edad de la gestante		( ) años	<b>Edad gestacional</b>	( ) semanas	
Consumo de fármacos			Categoría:		
Fosfatasa alcalina termoestable materna				Valor de referencia:	
Fecha:	1º prueba:	Fecha:	2º prueba:	Fecha:	3º prueba:
Fecha:	4º prueba:	Fecha:	5º prueba:	Fecha:	6º prueba:
Fecha:	7º prueba:	Fecha:	8º prueba:	Fecha:	9º prueba:
Fecha:	10º prueba:				
Diabetes Gestacional		Sí ( )	No ( )	Valor cuantificado:	
Hipertensión Gestacional		Sí ( )	No ( )	Valor cuantificado:	
Otras patologías					
Fecha parto:		A termino: semanas		Prematuro: semanas	
Peso al nacer:		_____ gramos			

### 3. Consentimiento informado

#### DOCUMENTO DE AUTORIZACIÓN PARA LA PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

Instituciones: Hospital Nacional Arzobispo Loayza - HNAL  
Universidad San Martín de Porres - USMP

Investigadores: C.M. Edgar Enmanuel Muñoz Retamozo  
DR. Oscar Orlando Otoyá Petit (**Asesor**)

Título: Asociación entre los valores elevados de la Fosfatasa Alcalina Termo estable y la Restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2023.

#### INTRODUCCIÓN:

Nos complace extenderle una invitación para participar en un estudio de investigación titulado "Relación entre niveles elevados de Fosfatasa Alcalina Termoestable y Restricción del Crecimiento Intrauterino en embarazadas atendidas en el HNAL, 2023". Este estudio ha sido diseñado y será llevado a cabo por expertos investigadores de la USMP:

#### FUNDAMENTO DEL ESTUDIO:

Estamos efectuando este proyecto con el fin de encontrar la asociación entre el nivel elevado de Fosfatasa alcalina termoestable materno, y la restricción del crecimiento intrauterino en gestantes atendidas en el HNAL, 2023; que se fundamenta en generar evidencias sobre la asociación entre los niveles elevados de la fosfatasa alcalina y disfunción placentaria, con la consecuente restricción del crecimiento. Con esta evidencia se podría establecer un protocolo de vigilancia del valor absoluto y el grado de aumento de la fosfatasa alcalina para predecir el deterioro de la función placentaria y ser un marcador de utilidad para determinar riesgo de restricción del crecimiento.

En virtud de lo expuesto, estimamos pertinente ahondar con mayor profundidad en esta temática y tratarla con el debido grado de relevancia que justifica.

#### METODOLOGÍA:

Si decide aceptar la participación, le notificamos que se aplicarán obligatoriamente el siguiente proceso:

1. Revisión de la historia clínica.
2. Evaluación ecográfica.
3. Examen de laboratorio para medir la fosfatasa alcalina termoestable materno, el cual se solicita que se acerque semanalmente por 10 semanas consecutivamente para la toma de muestra.
4. Evaluación Post-parto.

#### MOLESTIAS O RIESGOS:

La participación en este proyecto de investigación no conlleva ninguna molestia ni implica un riesgo mínimo. La elección de aceptar o declinar la invitación es completamente libre.

**BENEFICIOS:**

Su participación en este estudio no le otorgará beneficio directo alguno. No obstante, se le proporcionará información personal y confidencial sobre cualquier resultado que se considere relevante que conozca. Los resultados del estudio también se registrarán en su historial médico individual y, si fuera necesario, se le sugerirá que consulte con su médico especialista de confianza.

**COSTES:**

Su participación no implicará un gasto personal, por lo que no se le requerirá ningún tipo de pago.

**CONFIDENCIALIDAD:**

Los investigadores utilizarán códigos para registrar su información en lugar de nombres. En la eventualidad de que los hallazgos de este monitoreo son anunciados en una publicación científica, no se incluirá información alguna que posibilite la identificación de los participantes en el estudio. Asimismo, su información no será compartida con terceros, ajenos al estudio sin su previa aprobación.

**DERECHOS DEL PACIENTE:**

En caso de decidir involucrarse en este estudio, tiene el derecho de interrumpir su participación en cualquier momento o abstenerse de participar en alguna de sus fases sin sufrir ninguna repercusión. Si tiene dudas adicionales, puede consultar al Investigador principal: C.M. Edgar Enmanuel Muñoz Retamozo o comunicarse con él al teléfono 987 134 061.

**COMPROMISO:**

La paciente gestante se compromete a seguir las instrucciones del investigador respecto a la toma de muestra sanguínea en el Laboratorio del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Recuerde que tendrá que asistir un día a la semana por 10 semanas consecutivas a partir de su aceptación en la participación en su estudio.

**CONSENTIMIENTO:**

De manera voluntaria he decidido involucrarme en este estudio y he comprendido claramente toda la información proporcionada sobre los procesos que se implementarán en caso de que participe en el proyecto. Asimismo, tengo pleno conocimiento de que tengo la libertad de no participar en el estudio en cualquier instante, sin que esto genere ningún tipo de resultado desfavorable.

---

**Firma del Participante**

Nombre completo:

DNI:

Registro Dactilar

Fecha

---

**Firma del Investigador**

Nombre completo:

DNI:

Registro Dactilar

Fecha