

## Valores normales de las alfa-fetoproteínas en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación

Drs. Guillermina Salazar de Dugarte, Pedro Faneite, Francis Pineda, Francis Molina

### RESUMEN

*Objetivo: Obtener los valores normales de las alfa-fetoproteínas en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación, con el fin de utilizar estos como cifras referenciales en embarazo de riesgo de parto pretérmino.*

*Método: Estudio prospectivo longitudinal, no experimental, en 80 embarazadas atendidas entre enero y noviembre 2005. Se determinaron las alfa-fetoproteínas con la técnica Elisa.*

*Resultados: El valor medio de las alfa-fetoproteínas a las 24 semanas fue 112 ng/mL y 133 ng/ml a las 28 semanas de gestación, y con rangos de 60 ng/mL en el percentil 10 y 200 ng/ml en el percentil 90 a las 24 semanas, y rangos de 82 ng/mL en el percentil 10 y 230 ng/mL en el percentil 90 a las 28 semanas de gestación.*

*Conclusiones: Se dispone de cifras referenciales de alfa-fetoproteínas como parámetro que puede ser utilizado como pronóstico en el embarazo de riesgo de parto pretérmino.*

*Palabras clave: Alfa-fetoproteínas. Alfa-fetoproteínas y embarazo. Alfa-fetoproteínas y parto pretérmino. Diagnóstico prenatal.*

### SUMMARY

*Objective: To obtain the normal values of  $\alpha$ -fetoprotein, between 24-28 weeks of pregnancy, to be use as levels of reference in the pregnancies with preterm delivery risk.*

*Method: Longitudinal prospective study, non experimental, in 80 pregnant women attended between January to November 2005. Alfa-fetoprotein was determined by the Elisa technic.*

*Results: The  $\alpha$ -fetoprotein mean values oscilated between 112 ng/mL at 24 weeks and 133 ng/mL at 28 weeks, and in the percentile distribution with ranges of 60 ng/mL in the percentile 10 and 200 ng/mL in the percentile 90 at the 24 weeks. At 28 weeks the range were 82 ng/mL in the percentile 10 and 230 ng/mL in the 90 percentile.*

*Conclusions: We have at one's disposal  $\alpha$ -fetoprotein values as a parameter to be used as pronostique in the high risk pregnancy of preterm delivery.*

*Key words:  $\alpha$ -fetoprotein.  $\alpha$ -fetoprotein in pregnancy.  $\alpha$ -fetoprotein and preterm delivery. Prenatal diagnosis.*

### INTRODUCCIÓN

La alfa-fetoproteína (AFP) es una glucoproteína que es sintetizada por el hígado fetal normal, pero no es producida por los hepatocitos adultos. Es una proteína normal hallada en altas concentraciones en el suero fetal; bajo circunstancias normales algo de las alfa-fetoproteínas halla su camino en el líquido amniótico (1,2), a través de proteinuria fetal y trasudación de proteínas plasmáticas a través del epitelio fetal inmaduro.

Servicio de Perinatología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, Puerto Cabello, Departamento Clínico Integral de la Costa, Universidad de Carabobo. Este trabajo fue presentado en el XXII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, realizado en Caracas del 15 al 18 de marzo 2006. Está subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH).

La AFP en líquido amniótico llega a un pico al comienzo del segundo trimestre, luego declina a niveles muy bajos al final del embarazo. Cantidades muy pequeñas pero medibles pasan al compartimiento materno desde el compartimiento del líquido amniótico (1).

Los desórdenes que se han relacionado con niveles de AFP aumentados son: edad gestacional infravalorada, defectos abiertos del tubo neural, nefrosis fetal, higroma quístico, onfalocele, gastrosquisis, embarazo abdominal, parto pretérmino (PP) y bajo peso al nacer y muerte fetal (3), y muy recientemente con persistencia de placenta previa, hemorragia placentaria, sonolescencia e infartos placentarios (4).

La AFP está incrementada en situaciones donde ocurren problemas en la implantación de la placenta (4), hay reportes de placenta previa asociados con un incremento de los niveles de esta sustancia, por lo que se ha teorizado que el incremento de las AFP en suero materno, es debido a rompimiento de la barrera placentaria, lo que facilita el paso de sangre fetal con alto contenido de AFP al mismo (5).

El ascenso de AFP materna en ausencia de malformaciones fetales es un marcador de hemorragia fetomaterna, una alteración que también se asocia a una mayor incidencia de PP (6); esta asociación indica que la hemorragia placentaria oculta podría provocar el PP. La relación hemorragia decidual y PP podría deberse a un efecto uterotónico de la trombina activada (7).

Estudios recientes han estado dirigidos a la evaluación de los niveles de AFP en el suero de embarazadas con riesgo de PP (8,9). En 1992, Davis y col. (10) evaluaron los niveles de AFP en suero materno en el segundo trimestre y relacionaron este incremento con PP.

Son varios los autores (11-16) que han encontrado relación con los valores elevados de AFP en suero e incremento de riesgo de resultados adversos en el embarazo, incluyendo nacimiento pretérmino antes de las 37 semanas.

El propósito de este trabajo fue obtener los valores normales de AFP en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación, con el fin de utilizarlos como parámetro evaluador en embarazos con riesgo de parto pretérmino.

## MÉTODO

Es un estudio prospectivo, longitudinal, no experimental, en 80 pacientes embarazadas atendidas en el Servicio de Perinatología, en el lapso comprendido entre el 1° de enero y el 30 de noviembre de 2005, y que cumplieron con los siguientes requisitos: residentes en Puerto Cabello y sus áreas de influencia: Morón y parte del estado Falcón, edad gestacional conocida por la fecha de la última menstruación y confirmada por los datos obtenidos en una exploración ecográfica antes de las 20 semanas de gestación, gestación única, sin patología y cuyo parto se presentó a término.

El tamaño de la muestra se determinó con el *software* "calculador en epidemiología clínica", editado por el Centro de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo para un estudio de cohorte, pues el estudio se está realizando para evaluar la capacidad de las AFP como predictoras de parto pretérmino. Las pacientes que no presentaron amenaza o parto pretérmino, se seleccionaron para estimar los valores normales de AFP (punto de corte= percentil 90) y poder distinguirlos de las que presenten amenaza o parto pretérmino.

La muestra se estimó con un poder de 80 % (error  $\beta$  = 20 %) y error alfa de 0,05, proporción de expuestos y no expuestos de 1:1, prevalencia de la enfermedad de los no expuestos de 2 % y los no expuestos de 13 %, lo que resulta en un tamaño de 160 sujetos. La mitad de los sujetos se tomó para el presente trabajo (pacientes sin patología).

A las pacientes seleccionadas se les tomó una muestra de sangre a las 24 y a las 28 semanas de gestación, para determinar los niveles de AFP; se realizaron estas pruebas a esta edad gestacional, debido a que es en este período donde hay mayor producción de estas proteínas. Estas muestras se procesaron en el laboratorio del hospital, empleando el *alpha-fetoprotein enzyme immuno assay test kit* (inmuno ensayo enzimático para determinación cuantitativa de alfa-fetoproteínas en suero humano) en la cual está basada la técnica de Elisa *sandwich* haciendo uso del sistema de alta afinidad biotina estreptavidina (17).

La participación de las pacientes en la investigación se llevó a cabo previa información de los objetivos y procedimientos del estudio y luego del consentimiento por escrito de las mismas.

Para la obtención de los valores normales de las alfa-fetoproteínas se calculó la media, se expresó la dispersión con la desviación estándar y se realizó la distribución percentilar, para las 24 y 28 semanas de gestación. Para la realización de los cálculos se empleó el paquete estadístico contenido en Excel XP de Microsoft Office.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se observan los valores de AFP, su tendencia central ( $\bar{X}$ ), y dispersión, media aritmética y desviación estándar (DS); además muestra la distribución percentilar.

El valor de la media a las 24 semanas fue 112 ng/mL con una DS de 53 mg/mL y 133 ng/mL a las 28 semanas de gestación con una DS de 60 ng/mL. Se presentan los valores de las medias  $\pm 1$  y 2 desviaciones estándar, a las 24 y 28 semanas de gestación.

Se muestran los valores de AFP en su distribución percentilar, con rangos comprendidos entre 60 ng/mL en el percentil 10, y 200 ng/mL en el percentil 90 a las 24 semanas, y rangos de 82 ng/mL en el percentil 10, y 230 ng/mL en el percentil 90 a las 28 semanas de gestación.

Se realizó la prueba de Kolgomorov Smirnov para evaluar la bondad del ajuste a una curva normal, de las distribuciones de los datos a las 24 y 28 semanas de gestación. En la primera no se demostró diferencia con la distribución normal ( $P=0,33$ ) pero sí en la segunda ( $P=0,045$ ), por lo cual los estadísticos de comparación a utilizar deben ser de preferencia los percentiles.

Cuadro 1

Alfa-fetoproteínas. Valores de tendencia central, dispersión y distribución percentilar

Edad gestacional (semanas)	Alfa-fetoproteínas ng/mL				
	-2DS(P10)	-1DS(P25)	$\bar{X}$ (P50)	+1DS(P75)	2DS(P90)
24	6(60)	59(80)	112(110)	165(150)	218(200)
28	13(82)	73(100)	133(115)	193(200)	253(230)

ng/mL: nanogramos por mililitro.  $\bar{X}$ : medida aritmética. DS: desviación estándar. P: percentil

## DISCUSIÓN

No cabe duda de que aquellas patologías que acarrear un incremento de la morbimortalidad perinatal deben ser evitadas; de ahí que los planes de prevención de las mismas tengan una gran validez en la estrategia terapéutica (18).

La medición de las AFP en suero materno ha estado dirigida al diagnóstico prenatal en mujeres con mayor riesgo de procrear hijos con defectos del tubo neural. La detección de estas glucoproteínas tienen la particularidad que pueden aplicarse a cualquier embarazo. Con el empleo de estas técnicas es posible detectar desde el comienzo del embarazo 80 % a 85 % de todos los defectos del tubo neural (2,3,19,20).

En nuestro país Agüero (21,22), Berroterán y col. (23), Saulny de Jorges (24-26), Mundarain y col. (27,28) se han interesado en el estudio de estas patologías que culminan con resultados adversos en el embarazo.

La detección por medio de la medición de los niveles de AFP que comenzó siendo un medio para identificar defectos del tubo neural ha ido más allá de sus indicaciones en ese grupo de anomalías (2). Es útil para conocer los embarazos que están expuestos a una culminación adversa, tales como mortinato, bajo peso al nacer, aborto espontáneo, óbito fetal, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal (2,11-13,15,16,29-33).

La elevación de las AFP en suero materno también se ha observado en la alteración de la función placentaria, la cual conduce a una insuficiencia placentaria, alteración que a su vez guarda una relación con una mayor incidencia de pérdida fetal y bajo peso al nacer (2,4).

Al realizar el análisis, luego de obtener los valores de AFP a las 24 y 28 semanas de gestación, los resultados revelan que estos se incrementan a medida que aumenta la edad gestacional. Estos hallazgos reafirman lo expresado por Burton (2) en que a diferencia del líquido amniótico, mientras la concentración de AFP después de alcanzar su máximo entre la décima y decimocuarta semanas, disminuye lentamente a partir de este momento. Los niveles de AFP en el suero de la madre aumentan constantemente en toda la gestación, hasta la 30-32 semanas cuando comienzan a descender.

Los resultados obtenidos de AFP, en sus valores

de tendencia central y en la distribución percentilar no son comparables a los obtenidos en otros estudios donde realizaron la evaluación de las AFP como predictores de PP, ya que utilizan diferente nomenclatura.

Moawad y col. (15), en su estudio de predicción de PP obtuvo una media de AFP 105 ng/mL con rangos de 55 ng/mL en el percentil 5 a 151 ng/mL en el percentil 95 ng/mL, a las 24 semanas de gestación, utilizando para su determinación la técnica Elisa con el Diagnostic System laboratorios, INC, Webster Tex.

Por otra parte Davis y col. (10) obtuvieron los valores de AFP, a las 14 y 22 semanas de gestación utilizando la técnica Abbott AFP Kit. Los autores ajustaron los valores obtenidos de AFP al peso materno empleando la fórmula:  $\log. \text{lineal } 10^{(0.2658-0.00188 * \text{peso materno})}$ , para obtener los múltiplos de la media y así disponer de un punto de corte para hacer la comparación con los valores de AFP de las pacientes cuyos partos terminaron antes de las 37 semanas. Los múltiplos de la media fueron divididos en seis categorías: <0,5, 0,5 a <1, de 1 a <1,5, de 1,5 a 2, de 2 a 2,5 y  $\geq 2,5$ ; y concluyeron que la elevación de las AFP estaba asociada con PP.

Mc Leean y col. (34) emplearon una fórmula para ajustar el resultado obtenido de las APF con el peso materno (igual a la que usaron Davis y col. (10)). Para disponer de puntos de corte utilizaron múltiplos de la media con el fin de comparar con los valores de APF de las pacientes con parto pretérmino. En las pacientes sin patología la media fue 0,32 múltiplos menos que en los pacientes con parto pretérmino. Los 860 embarazadas estudiadas presentaban entre 17 y 30 semanas de gestación.

Así también, Morssink y col. (35), relacionaron peso fetal y PP con valores elevados de alfa-fetoproteínas, la media encontrada como punto de corte fue 2,5 milios mol (MOM). Neggers y col. (36) en su estudio con mujeres afroamericanas y PP, empleando la técnica AFP-Ela kit Lab Abbot, sus resultados fueron una media de 1,1 MOM, y un percentil 90 de 1,9 MOM.

El PP es una patología que continúa siendo la causa más común de morbimortalidad perinatal (37-47), con una incidencia en Estados Unidos entre 7 % y 12 % (48), y en 11 países latinoamericanos 9 %, incluyendo Venezuela (48-51), con una mortalidad en nuestro país de 34,31 % (51).

La obtención de los valores normales de AFP, a

las 24 y 28 semanas de gestación, en suero materno en nuestro servicio con la técnica inmunoensayo enzimático para determinación cuantitativa de alfa-fetoproteína en suero humano, en la cual está basada la técnica de Elisa (17), es de gran utilidad ya que no se cuenta con tablas al respecto. En nuestro país no existen publicaciones referidas al tema. Estos valores servirán de referencia para comparar los valores obtenidos en pacientes cuyo parto se presente antes de término, de manera de evaluar estas proteínas como predictoras de PP, (investigación que se está desarrollando actualmente en el Servicio de Perinatología), y de esta manera poder contar con una probable herramienta, que pueda ser utilizada en el momento de evaluar un embarazo de alto riesgo.

#### REFERENCIAS

1. Filly R. Evaluación ecográfica del neuroeje fetal. En: Callen P, editor. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1992.p.97-147.
2. Burton BK. Incremento de la alfa-fetoproteína en suero materno interpretación de datos y vigilancia clínica. *Clín Obstet Ginecol.* 1988;3:283-293.
3. Goldenberg MF, Oakley GP. Interpreting elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein levels in clinical practice: Use of the predictive value positive concept. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133:126-128.
4. Castracane D. Endocrinología del trabajo de parto pretérmino. *Clín Obstet Ginecol.* 2000;4:667-675.
5. Koster EL, Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM. Association of maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein with persistent placenta previa. *J Mat Fet Med.* 2004;16:3-7.
6. Burton BK. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein: Interpretation and follow-up. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;31:293-296.
7. Elovitz MA, Baron J, Phillippe M. The role of trombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;85:1059-1063.
8. Meyer RF, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Bert RG. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:810-816.
9. Simpson JL, Palomaki JE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B. Association between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alfa fetoprotein measurement. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;173:1742-1748.

10. Davis RD, Goldenberg RL, Boots L, Hoffman HJ, Cooper R, Cutter GR, et al. Elevated levels of midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein are associated with preterm delivery but not with fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(3):596-601.
11. Williams M, Hickok DE, Zingheim RW, Mittendorf R, Kimelman J, Mahony BS. Low birth weight and preterm delivery in relation to early gestation vaginal bleeding and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1992;80(5):745-749.
12. Morssink LP, Kornman LH, Beekuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in the second trimester: Relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenat Diagn.* 1995;15(11):1041-1046.
13. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Fuechtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia and placental complications. *Obstet Gynecol.* 1996;88:816-822.
14. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Das A, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: Toward a multiple – marker test for spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(3):643-651.
15. Moawad A, Goldenberg RL, Mercer B, Meis P, Iams JD, Das A, et al. The preterm prediction study: The value of serum alkaline phosphatase,  $\alpha$ -fetoprotein, plasma corticotrophin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:990-996.
16. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2003;(3):185-193.
17. Engall E. Alfa-fetoprotein in human serum. En: Van Vunakis H, Langone J, editores. *Methods in enzymology*, vol. 70. Nueva York: Edit Academic Press; 1980.p.419-492.
18. Cabero Roura L, Cabrillo Rodriguez E, Saling E. Prevención del parto prematuro. En: Cabero Roura, editor. *Parto prematuro*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2004.p.101-112.
19. Falcón de Vargas A. Genética. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica*. Caracas: Editorial Disinlimed, C.A.; 2001.p.129-135.
20. Guariglia D, Zigelboim I. Líquido amniótico. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica*. Caracas: Editorial Disinlimed, C.A; 2001.p.121-125.
21. Agüero O, Kízer S, Castellanos R, Soto J. Anencefalia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1975;35:329-347.
22. Agüero O. Iniencefalo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1947;7:222-225.
23. Berroterán O, Kízer S. Espina bífida. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1979;39:168-170.
24. Saulny de Jorges J, Berroteran O, Ziliani M, Morante A. Diagnóstico en útero de hidrocefalia y espina bífida. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1984;44:188-191.
25. Saulny de Jorges J, Carrillo de Arévalo A, Turmero J, Berroterán O, Morante A, Reuman W, et al. Diagnóstico prenatal de holoprocencefalia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1986;46:147-149.
26. Saulny de Jorges J, Barroso R, Méndez J, Saavedra A. Diagnóstico ecográfico y seguimiento neurológico de pencefalia congénita. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1989;49:79-81.
27. Mundarain A. Hidrocefalia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1981;41:145-173.
28. Mundarain A. Anencefalia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1981;41:229-232.
29. Macri JN, Weiss RR. Prenatal serum  $\alpha$ -fetoprotein screening for neural tube defects. *Obstet Gynecol.* 1982;59:633-637.
30. Burton BK, Sowers SG, Nelson LH. Maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein screening in North Carolina: Experience with more than 12 000 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146:439-443.
31. Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, Turnbull AC. Maternal serum alpha-fetoprotein and birth weight. *Br J Obstet Gynecol.* 1980;87:860-864.
32. Evans J, Stokes JM. Outcome of pregnancies associated with raised serum and normal amniotic fluid  $\alpha$ -fetoprotein concentration. *Br Med J.* 1984;288:1494-1497.
33. Goldenberg RL, Tamura T, Dubard M, Johnston KE, Cooper RL, Neggers Y. Plasma alkaline phosphatase and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med.* 1997;6:140-145.
34. McLean M, Bisits A, Davies J, Walters W, Hackshaw A, De Voss K. Predicting risk of preterm delivery by second-trimester measurement of maternal plasma corticotrophin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;(1):207-215.
35. Morssink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. Abdominal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and preterm delivery. *Prenat Diagn.* 1995;15(11):1041-1046.
36. Neggers Y, Goldenberg R, Dubard M, Cliver S. Increased risk of preterm delivery with elevated maternal alpha-fetoprotein and plasma zinc levels in African-American women. *Acta Obstet Gynecol Scand.*

VALORES NORMALES DE LAS ALFA-FETOPROTEÍNAS

- 2000;79:160-164.
37. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: Singleton and twin gestation. *Obstet Gynecol.* 1997;90(3):357-363.
  38. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001;286(11):1340-1348.
  39. Goldenberg RL, Lams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL. The preterm prediction study: The value of new vs standar risk factor in predicting early and all spontaneous preterm birth. (NICHD MFMV) (Network). *Am J Public Health.* 1998;88(2):233-238.
  40. Gutierrez Alfaro PA, Agüero O, Aurrecochea JM, Calcaño J. Etiopatogenia y conducta terapéutica en el aborto de repetición y en el parto prematuro (resumen). *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1994;9:9-20.
  41. Haratz I, Kízer S, Agüero O. Mortalidad neonatal hospitalaria en niños de bajo peso. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1973;33:265-275.
  42. Müller G, Rodríguez A, Calpe R, León C, Monroy T. Parto prematuro. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1977;37:13-17.
  43. Fleitas F. Volumen cardíaco materno, anomalías placentarias y funiculares como factores etiológicos de prematuridad. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1980;40:1-27.
  44. Agüero O, Navarro Padrón L. Prematuros de muy bajo peso al nacer. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1988;48:197-199.
  45. Faneite P, Linares M, Faneite J, Gómez R, Sablone S, Guedez J, et al. Mortalidad neonatal: gran reto. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2004;64(3):129-132.
  46. Sanerteig E, Vavken E. Sobre las causas de muerte de recién nacidos prematuros, lactantes y niños menores en el Hospital "Ruiz y Páez" de Ciudad Bolívar. *Rev Venez Sanidad y Asist Social.* 1961;26:784-791.
  47. Zurita J, Furzan J, Garcia J. Predicción de mortalidad en una unidad de cuidados intensivos neonatal. *Arch Venez Puer Pediat.* 1988;51:129-137.
  48. Bruzual A. Venezuela país rico con población pobre. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1994;34:179-186.
  49. Faneite P, Alvarez N, Repillosa M. Factores epidemiológicos del parto prematuro. *Rev Obstet Gynecol.* 1995;55(2):71-76.
  50. Lumeley J. The epidemiology of preterm birth. *Barlles Clin Obstet Gynaecol.* 1993;7:477-498.
  51. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Gómez R, Alvarez L, et al. Recién nacido de bajo peso. Evaluación. *Rev Obstet Gynecol Venez.* 2002;62(1):5-10.
- Dirección: Urbanización Piedras Pintadas, Trigal Norte, Calle Acuario N° 88-41, Valencia, Estado Carabobo. Teléfonos: (0241) 8431879 – 8430818- (0416)5403160. Correo electrónico: Guille8288@hotmail.com.

...viene de la pág. 212.

De la constatación de las deficiencias inherentes al sistema normativo en vigor, agravadas por la gran capacidad de destrucción demostrada durante la IIª GM, deriva en una parte importante, toda la actividad normativa internacional emprendida en la más inmediata posguerra que condujo a la adopción de una convención específica sobre la protección de los bienes culturales en caso de conflicto armado. Ésta se inscribe dentro del amplio movimiento humanitario, desplegado como reacción a las atrocidades cometidas durante la guerra, que pretendía evitar que en un futuro se volvieran a repetir, y que, en lo relativo a la protección del patrimonio cultural, recibe un impulso definitivo

con la creación de la Organización de Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO).

Debo advertir que el convenio constitutivo de la UNESCO confiere a esta Organización el mandato de velar "por la conservación del patrimonio universal de libros, obras de artes y monumentos de interés histórico o científico", para lo cual recomienda "a los pueblos interesados la adopción de convenciones internacionales que sean necesarias a tal fin" (artículo I,2,c)

Continúa en la pág. 233...