

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



COMPENDIO DE TEMAS SELECTOS EN
MEDICINA MATERNO FETAL

Trabajo Final de Graduación sometido
a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Medicina
para optar al grado y título de Médico Especialista en
Medicina Materno fetal.

GUSTAVO BRENES FALLAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

Dedicatoria

A mis padres Marta y Tobías, por haberme dado el impulso inicial para seguir mis metas.

A mi hermana Susana, por darme un motivo para querer ser siempre mejor.

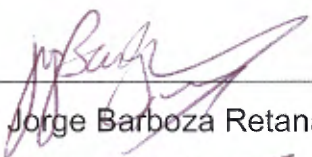
A mis tíos Olga y Gerardo por siempre estar ahí cuando los necesité.

Agradecimientos


Quiero agradecer a todos los profesores de la especialidad de Perinatología en especial a los doctores Barboza, Zarco, Fonseca, Sander, Sandoval quienes día tras día me aportaron parte de su conocimiento. Un especial agradecimiento al doctor Manrique Leal quién durante todo este camino me instruyó de la manera más profesional con el objetivo de siempre velar por el beneficio de las pacientes.

A mis compañeros de residencia durante el primer año, Bullio, Roger, Leo quienes siempre fueron un ejemplo a seguir desde el punto de vista académico y a los más recientes Vero, Adri, Marcela, Jorge y Franklin por toda su cooperación y compañerismo.

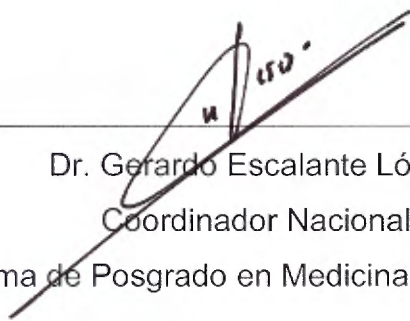
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Medicina Materno Fetal.”



Dr. Jorge Barboza Retana
Asesor de Tesis



Dra. Maria Dolores Zarco López
Asesora de Tesis



Dr. Gerardo Escalante López
Coordinador Nacional
Programa de Posgrado en Medicina Materno Fetal



Gustavo Adolfo Brenes Fallas
Candidato

Tabla de contenidos

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	ii
Tabla de contenidos.....	iv
Resumen.....	ix
Lista de abreviaturas.....	x
TEMA I: LESIONES FUNCIONALES DE OVARIO Y TROMPA.....	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Anatomía.....	1
1.3. Fisiología ciclo ovárica.....	2
1.4. Ultrasonido normal ovario.....	3
1.5. Monitorización ultrasonográfica ciclo ovárico.....	4
1.6. Quistes funcionales.....	7
1.7. Quistes hemorrágicos.....	8
1.8. Quistes tecaluteínicos.....	8
1.9. Cuerpo albicans.....	9
1,10 Patología tubaria.....	9
1.10.1 Hidrosalpinx.....	9
1.11 Quistes paraováricos.....	9
1.12 Embarazo ectópico.....	10
1.13 conclusiones.....	10
1.14 Referencias.....	10
TEMA II: SÍNDROME OVARIO POLIQUÍSTICO.....	12
2.1. Historia.....	12
2.2. Diagnóstico adolescentes.....	13
2.3. Patogénesis.....	14
2.4. Diagnóstico adultos.....	15
2.5. Recomendaciones técnicas ultrasonográficas.....	16
2.6. Parámetros ultrasonográficos evaluativos.....	16
2.7 Papel del ultrasonido en infertilidad.....	19

2.8 Opciones tratamiento.....	20
2.9 Referencias.....	22
TEMA III: ABORTO RECURRENTE	23
3.1. Definiciones	23
3.2 Epidemiología.....	23
3.3. Etiología	24
3.3.1. Factores genéticos.....	24
3.3.2 Factores anatómicos.....	27
3.3.3. Enfermedades autoinmunitarias	29
3.3.4. Enfermedades aloinmunitarias.....	31
3.3.5. Trombofilias hereditarias.....	32
3.3.6. Factor Endocrino	33
3.3.7 Factor infeccioso.....	33
3.3.8 Factor masculino	34
3.3.9 Factor ambiental.....	34
3.3.10 Factor Psicológico.	35
3.3.11. Aborto recurrente idiopático	35
3.4. Referencias.....	36
TEMA IV: FISIOLÓGÍA CONTRACTIBILIDAD UTERINA..TOCOLÍTICOS/ INDUCTORES ..	37
4.1. Labor parto	37
4.2. Fases fisiológicas actividad miometrial.....	37
4.3. Indicaciones tocolisis.....	40
4.4 Fármacos inhibidores de la contractibilidad.....	40
4.4.1 Progesterona	40
4.4.2 Inhibidores ciclooxigenasa	42
4.4.3 Calcio antagonistas	44
4.4.4 Sulfato magnesio.....	46
4.4.5 Antagonistas receptor oxitocina.....	48
4.5 Fármacos activadores contratibilidad.....	48
4.5.1 Oxitocina.....	48
4.5.2 Prostaglandina.....	49
4.6 Referencias.....	49

TEMA V: MACROSOMÍA FETAL.....	52
5.1. Definición macrosomía fetal.....	52
5.2. Factores de riesgo.....	53
5.3. Complicaciones Maternas.....	55
5.4 Diagnóstico Macrosomía.....	56
5.5 Manejo macrosómico	59
5.6.Conclusiones	63
5.7. Referencias.....	63
TEMA VI: PLACENTA NORMAL Y ANORMAL.....	65
6.1. Placenta Historia	65
6.2. Embriología.....	65
6.3. Ecografía placentaria normal	68
6.4. Anomalías placentarias.....	68
6.4.1 Placenta circunvalada	68
6.4.2 lóbulo succentariado.....	68
6.4.3 calcificaciones placentarias.....	69
6.4.4 Lesiones quísticas	69
6.4.5 Trombo intervelloso.....	70
6.4.6 Quistes septales.....	70
6.4.7 Infarto placentario.....	70
6.4.8 Trombosis subcoriónica.....	71
6.4.9 Hematoma Marginal.....	72
6.4.10 Hematoma retroplacentario.....	72
6.4.11 Desprendimiento placentario.....	72
6.4.12 Placenta Previa.....	73
6.4.13 Vasos previos.....	76
6.4.14 Placenta Acreta.....	77
6.5 Referencias.....	78

TEMA VII: ANOMALÍAS DE LAS EXTREMIDADES FETALES.....	79
7.1. Embriología.....	79
7.2. Síndrome de Banda amniótica.....	80
7.3 Artrogriposis	83
7.4 Clinodactilia	85
7.5 Ectrodactilia	86
7.6 Polidactilia	87
7.7 Sindactilia	88
7.8. Referencias.....	90
TEMA VIII: CITOMEGALOVIRUS EN EL EMBARAZO.....	91
8.1. Historia.....	91
8.2 Epidemiología.....	91
8.3. Factores riesgo.....	92
8.4 Interacción virus-huesped.....	92
8.5. Manifestaciones clínicas maternas.....	93
8.6. Manifestaciones clínicas fetales.....	94
8.7 Manifestaciones clínicas recién nacido	95
8.8 Infección asintomática.....	95
8.9 Screening y diagnóstico.....	95
8.10 Tratamiento.....	98
8.11. Referencias	101
TEMA IX: TROMBOFILIAS HEREDITARIAS Y EMBARAZO.....	102
9.1. ¿Que son las trombofilias?.....	102
9.2. Mutación Factor V Leiden.....	103
9.3. Mutación gen protrombina.....	104
9.4. Deficiencia proteína C y S.....	104
9.5..Deficiencia antitrombina III.....	105
9.6. Mutación gen metilentetrahidrofolato reductasa.....	105
9.7. Complicaciones maternas y perinatales	106
9.8 Screening y manejo.....	108
9.9 Referencias.....	111
TEMA X: MALARIA Y EMBARAZO	113

10.1. Historia.....	113
10.2. Epidemiología.....	113
10.3. Malaria en Costa Rica.....	114
10.4. Mecanismo transmisión.....	115
10.5. Manifestaciones clínicas	115
10.6 Malaria durante la gestación.	117
10.7 Diagnóstico	121
10.8 Tratamiento durante gestación	122
10.9. Referencias	125
TEMA XI: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y EMBARAZO.....	147
11.1. Definición.....	147
11.2. Etiología.....	148
11.3. Clasificación	148
11.4. Prevalencia	149
11.5 Efectos embarazo sobre ERC	151
11.6 Efectos ERC sobre la gestación	152
11.7. Asesoramiento preconcepcional	153
11.8 Manejo médico	155
11.9 Manejo obstétrico	137
11.10 Referencias.....	138
TEMA XII: ANAFILAXIS Y EMBARAZO	140
12.1. Definición.....	140
12.2. Frecuencia durante gestación.....	140
12.3. Causas Anafilaxis	140
12.4. Fisiopatología	142
12.5 Factores riesgo.....	145
12.6.. Manifestaciones clínicas maternas.....	145
12.7. Manifestaciones Clínicas fetales.....	148
12.8 Protocolo Manejo	149
12.9. Referencia	152
12.5.5. Manejo de la paciente que mejora y pronóstico	167
12.6. Referencias	169

Resumen

El presente compendio presenta todas las revisiones de las charlas magistrales impartidas durante mi capacitación en la especialidad de Medicina Materno Fetal, con especial énfasis en todas aquellas patologías que pueden generar efectos adversos maternos y fetales, así como su respectivo tratamiento.

Lista de Abreviaturas

ACM: Arteria cerebral media	FNT- α : Factor de necrosis tumoral α
ACOG: Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia	GRE: Glóbulos rojos empacados
ADN: Ácido desoxirribonucleico	Hb: Hemoglobina
AFP: Alfa feto proteína	HCG: Gonadotropina coriónica humana
ALT: Alanino amino transferasa	hCG- β : Subunidad β de la gonadotropina coriónica humana
APP: Amenaza de parto pretérmino	Hcto: Hematocrito
ARN: Ácido ribonucleico	HLA: Antígeno leucocitario humano
ARNm: ARN mensajero	IgG: Inmunoglobulina G
AST: Aspartato amino transferasa	IgM: Inmunoglobulina M
BID: Dos veces al día	IM: Intramuscular
BVC: Biopsia de vellosidades coriónicas	IP: Índice de pulsatilidad
CMV: citomegalovirus	IR: Índice de resistencia
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social	IV: Intravenoso
DHFR: Dihidrofolato reductasa	NST: Test no estresante
DHL: Deshidrogenasa láctica	OR: Odds ratio
DM: Diabetes mellitus	PaO ₂ : Presión arterial de oxígeno
DMG: Diabetes mellitus gestacional	PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo
DPP: Desprendimiento prematuro de placenta	PBF: Perfil biofísico fetal
EG: Edad gestacional	PCR: Reacción de cadena de polimerazas
ERC Enfermedad Renal Crónica	PFH: Pruebas de función hepática
FCF: Frecuencia cardiaca fetal	PFR: Pruebas de función renal
FDA: Food and Drugs Administration	PFT: Pruebas de función tiroidea
	PIGF: Factor de crecimiento placentario

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino

RCP: Reanimación cardiopulmonar

RhIG: Globulina inmune anti-D

sEng: Endoglobina soluble

sFlt1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema nervioso central

SOPQ: síndrome ovario poliquístico

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

US: Ultrasonido

VEFG: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

TEMA I: LESIONES FUNCIONALES OVARIO Y TROMPAS

1.1 INTRODUCCIÓN

Las masas anexiales se pueden dividir en funcionales, inflamatorias, neoplásicas benignas y malignas. Es importante antes de evaluar cualquier patología anexial conocer los principales hallazgos ultrasonográficos fisiológicos que ocurren dentro del ciclo ovárico con el objetivo de hacer un diagnóstico diferencial más acertado.

1.2 ANATOMÍA

Los ovarios están suspendidos lateral y posterior al útero, además van a estar entre la pared pélvica y el útero por el ligamento infundíbulo pélvico en sentido lateral que va a llevar consigo AA, VV y vasos linfáticos ováricos y el lig uteroovárico en sentido medial.

Por debajo, la superficie hiliar de cada ovario esta unida al ligamento ancho por su mesenterio(mesoovario).

Los ovarios van a tener una corteza externa, que es donde encontramos los folículos y una médula q ocupa una porción pequeña de la glándula en su región hiliar y esta compuesta por tejido fibromuscular y vasos sanguíneos .

Las trompas son estructuras huecas pares q representan a los extremos proximales no fusionados del conducto de Muller, su longitud varía entre 7 y 12 cm y su función consiste en captar el óvulo, proveer un buen ambiente para la concepción y trasportar y nutrir el cigoto .

Dividida en :

Porción intersticial: porción más estrechada la trompa, se encuentra dentro del espesor de la pared uterina

Istmo: segmento estrecho más cercano a la pared uterina

Ampolla: segmento de maor diámetro

Fimbrias:terminaciones digitiformes para la captación del ovario

1.3 FISIOLÓGÍA CICLO OVARICO

El ciclo ovárico se va a dividir en fase folicular y fase lútea. La fase folicular inicia con el inicio de la menstruación y finaliza con el pico de LH

La fase lútea inicia con el pico de LH y finaliza con el inicio de la menstruación

La fase folicular se va a dividir en:

1. Fase folicular temprana
2. Fase folicular intermedia
3. Fase folicular tardía

Fase folicular temprana: es el momento de todo el ciclo cuando el ovario se encuentra menos activo hormonalmente, por ende vamos a tener bajos niveles de estrógeno y progesterona. Además aumentará un 30% FSH, la cual es la necesaria para reclutar el grupo de folículos necesarios, del cual uno de estos se convertirá en el folículo dominante y finalmente en el folículo ovulatorio.

Los niveles de inhibina B son máximos en este momento y es secretada por los folículos reclutantes, su función es disminuir los niveles de FSH.

Fase folicular intermedia: se va a dar un aumento en el estradiol provocado por hipertrofia de las células de la granulosa

Fase folicular tardía: hay un folículo dominante seleccionado los demás sufren de atresia, este folículo va a crecer aproximadamente 2 mm por día hasta alcanzar un tamaño de 20 a 26 mm.

La fase lútea se dividirá a su vez en:

1. Fase lútea temprana
2. Fase lútea intermedia
3. Fase lútea tardía

Fase lútea inicial: hormonalmente en esta etapa del ciclo los niveles estrógenos continúan aumentando hasta 24 horas post ovulación y el efecto de feed back negativo ejercido para LH se revierte y más bien aumenta su concentración hasta en 10 veces sus niveles séricos previos

En esta etapa también el Oocito del folículo dominante completa la 1 división meiótica y este es liberado 36 horas después del pico de LH;

Además las células de la granulosa empiezan a luteinizarse, que es lo que se conoce como el cuerpo lúteo y empieza a producir progesterona

Fase lútea tardía: cuerpo lúteo produce progesterona e inhibina A. Hay una disminución de la secreción de LH

Si no se produce la fecundación empiezan a disminuir los niveles de progesterona y estradiol

1.4 ULTRASONIDO NORMAL OVARIOS

El ovario es una estructura elipsoidea

- Eje mayor → en sentido vertical
- Localización variable → principalmente en gestantes
 - En cambio en las nulíparas los vamos a encontrar en:
 - Fosa ovárica o de Waldeyer
 - Anterior: arteria umbilical ocliterada
 - Post: ureter y arteria umbilical interna
 - Superior: Vena iliaca externa

Ultrasonograficamente los vamos a ver de la siguiente manera:

- Rodeado banda ecorrefringente → túnica albugínea
 - Zona central hiperecogénica → médula
 - Zona sonoluscente → corteza

Los folículos se visualizan como pequeñas formaciones esféricas hipoeoicas de entre 2 mm y 25mm. Para confirmar que se trata de auténticos folículos hay q demostrar su crecimiento monitorizado el ciclo .

Las trompas usualmente no suelen observarse sin embargo las podemos visualizar en las siguientes condiciones:

1. Patología tubaria

Embarazo tubario

Hidrosalpinx

Abscesos

2.No patología tubaria pero existencia de líquido libre en cavidad peritoneal(hemoperitoneo, ascitis)

La porción intersticial de la trompa de falopio mide aproximadamente 1 cm de longitud y puede ser visualizada con el UST en la cara superior izquierda y derecha del cuerpo uterino, ultrasonográficamente se ve como una delgada línea ecogénica que va desde la cavidad endometrial y se extiende hasta la pared uterina.

Utilizando el ultrasonido 3D se puede obtener una imagen superior con un corte coronal de la cavidad endometrial pudiendo observar más claramente la porción intersticial

1.5 MONITORIZACIÓN ULTRASONOGRÁFICA CICLO OVÁRICO

Ultrasonográficamente podemos distinguir 3 fases del desarrollo folicular

1. Fase folicular, subdividida en :

- **Recutamiento:** En la parte final de la fase lútea y al comienzo de la fase folicular, existe un aumento progresivo la FSH hipofisiaria que tiene como consecuencia el que una serie de folículos que están en fase de sensibilidad a las gonadotrofinas entren en crecimiento saliendo del estadio diplotene en que se hayan detenidos. Este grupo de folículos en desarrollo lo denominamos cohorte.
- **Selección:** Es el momento en que se decide de entre los folículos de la cohorte, cual es el destinado a ovular. La selección se hace gracias a una disminución de los niveles de FSH y a factores intraováricos. Todo esto hace posible que el folículo que haya desarrollado más receptores de FSH sea el elegido. Intervienen también procesos de neoangiogénesis y aumento del flujo sanguíneo. Así mismo, la capacidad de producir estrógenos en la célula de la granulosa, las cuales producen también un aumento en la producción de líquido folicular, que trae como consecuencia un cambio en la trayectoria de crecimiento.
- **Dominancia:** Es el momento del ciclo en que el folículo destinado a ovular toma el mando del ciclo. El control se desarrolla a partir de un aprovisionamiento de FSH, adquisición de los receptores de LH, la amplificación de la respuesta a la FSH- LH y a la producción de inhibina que produce atresia en los demás folículos.

2. Fase ovulatoria : Disponemos de diferentes signos ecocardiográficos que nos ayudan a predecir el momento de madurez folicular y posteriormente la ovulación.

Aquellos signos que anteceden la ovulación son:

- **Aceleración crecimiento:** desde 3 – 4mm diarios en los días que anteceden a la ovulación

- Tamaño folicular > 19 mm: el tamaño final del folículo suele ser el signo más útil, ya que suele ser el más fácil de constatar, cuando el folículo adquiere un tamaño de 19 mm se dice que la ovulación ocurrirá en 48 horas
- Adelgazamiento de la pared : se da por la acción enzimática de la LH, se desprenden células de la granulosa, que flotan en el líquido folicular, adelgazando el folículo
- Visualización del cúmulo ooforo: masa ecogénica adherida a la pared del folículo, cuando aparece se sugiere que la ovulación se producirá 36 horas después
- Halo hipoecogénico: después del pico de LH la teca se vuelve hipervascularizada y edematosa comenzando la separación entre las células de la granulosa y de la teca, formándose un halo hipoecogénico
- Pared dentada: se refiere al aspecto dentado de la pared con zonas engrosadas y otras adelgazadas
- ↑ señal color : al explorar con doppler la pared folicular en fase preovulatoria, vemos que hay un aumento en el flujo intraovárico que es representado por un mapa color más rico

Una vez ocurrida la ovulación los signos ultrasonográficos que podemos encontrar son:

- Desaparición brusca del folículo: y la presencia en su lugar de una formación irregular estrellada
- Alteraciones de la morfología folicular
 - Aplanamiento
 - Pared irregular
 - Engrosamiento de la pared
 - Cambio de la ecogenicidad interna
- Aparición de líquido en fondo de Douglas: este signo no es patognomónico, puesto que en ocasiones puede verse líquido en cavidad que proviene de exudado peritoneal o folicular en ausencia de ovulación
- Cambios en el estudio doppler
 - Aumento del mapa color(anillo de fuego)
 - IR < 0.5
 - Onda de conversión lútea

3. Fase lútea

Cuerpo lúteo

Una vez que se dá la activación de los receptores LH foliculares el folículo se diferencia en lo que se conoce como el cuerpo lúteo.

En ausencia de embarazo este va a tener una vida media de 14 días; es el encargado además de mantener la función hormonal en el I trimestre del embarazo mediante la producción de progesterona.

El cuerpo lúteo es el bien llamado gran simulador, debido a que su apariencia es muy variable . Pudiéndolo encontrar :

- Estructura intraovárica estrellada hipoecogénica
 - 15% quiste simple de pared delgada
 - 27% quiste de pared gruesa con centro anecoico
 - 23% quiste conteniendo detritos internos

En el cuerpo lúteo podemos encontrar el signo del anillo de fuego, este signo se da por que el cuerpo lúteo se caracteriza por un aumento de la neoangiogénesis, que tiene como resultado la formación de una red vascular que lo rodea. El cuerpo lúteo llega a recibir hasta un 90% del flujo ovárico en la fase lútea media.

Además en el flujo doppler vamos a encontrarla onda de conversión lútea, donde vamos a tener:

- ↑ intensidad de recepción
- OVF de más fácil registro
- Ausencia de Notch entre sístole y diástole
- Superposición de ondas
- Dispersión de frecuencias
- OVF con menores índices de resistencia

Cuadro 1.1 Clasificación ecográfica del cuerpo lúteo (Nakata)

Nakata en un estudio que realizó en mujeres que iban a ser histerectomizadas, clasificó los cuerpos lúteos en A, B, C y D, con respecto a su ecogenicidad y grosor máximo de la pared. Una vez que se extraía el ovario el patólogo comparó la clasificación ecográfica con sus hallazgos, comprobando que existía una buena correlación. Asimismo, se comprobó que existía una buena correspondencia entre el grosor de la pared y los niveles plasmáticos de progesterona.

Conclusiones clasificación de Nakata

- Correlación grosor de la pared y niveles de progesterona
- El tipo D mayor incidencia en gestantes
- Media del grosor mínimo y medio de la pared es mayor en gestantes
- Son de mal pronóstico los cuerpos lúteos de pared delgada
-

1.6 QUISTES FUNCIONALES O FOLICULARES

Son todos aquellos folículos ováricos que fracasaron en su ruptura para liberar el oocito y crecen por la excesiva estimulación de la FSH o escases del pico de LH

Ultrasonográficamente los vamos a ver como :

- Son anecóicos
- Pared delgada → < 3mm
- Uniloculares
- Reforzamiento acústico distal
- Sin componentes sólidos
- Desde 3 cm hasta 10 cm
- Resuelven en 1 a 2 meses
 - Espontáneamente → 85%
- Mayoría asintomáticos: La mayoría de quistes funcionales son asintomáticos, sin embargo si el linaje de las células de la granulosa produce exceso de estradiol es posible que se manifieste con SUA

1.7 QUISTES HEMORRÁGICOS

Los quistes hemorrágicos ocurren comúnmente dentro de cuerpos lúteos principalmente, sin embargo también pueden ocurrir en quistes funcionales.

En el caso del cuerpo lúteo, cuando se da la rotura folicular en el momento de la ovulación, se puede producir un proceso traumático que puede provocar sangrado, formándose un cuerpo lúteo hemorrágico que puede cursar con hemoperitoneo y por tanto dolor pélvico, dando lugar a una sintomatología aparatosa y aguda

Ultrasonográficamente van a tener las siguientes características:

- Diámetro promedio 2.5 – 8.5 mm
- Pared quística fina → 2 – 3 mm
- Dentro quiste:
 - Material ecogénico difuso
 - Ecos difusos con hilos de fibrina
 - Trombo replegado
 - Niveles líquidos
- Hilos de fibrina → signo de malla de pescar

1.8 QUISTES TECALUTEÍNICOS

Son los menos comunes en cuanto a quistes funcionales de ovario se refiere. Lo más común es que sean bilaterales; van a ser producidos por una alta sensibilidad o hipersecreción de HCG, como por ejemplo en aquellos casos de embarazos molares, gemelares o hasta en hiperestimulación ovárica exógena. Si se encuentran como hallazgo incidental en una cesárea o en una Histerectomía programada por embarazo molar, la recomendación es no researlos debido al riesgo de sangrado que puede conllevar

1.9 CUERPO ALBICANS

Es el producto de la involución del cuerpo lúteo y se observa como una imagen hiperecogénica en el ovario.

1.10 PATOLOGÍA TUBARIA

1,10.1 HIDROSALPINX

Es una obliteración de la fimbria terminal con dilatación de la trompa, usualmente la porción infundibular y ampular. Se dice que 10% de estas pacientes van a tener antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria o endometriosis.

Macroscópicamente vamos a ver una trompa con fluido seroso claro en su interior.

Ultrasonográficamente lo vamos a observar así:

- Imagen hipoecoica alargada
- Bordes irregulares
- Pared ecogénica y engrosada
- Ecos refringentes en su interior
- Tabique incompleto
- Signo de la rueda de carreta

1.11 QUISTES PARAOVÁRICOS/ PARATUBARIOS

Son quistes anexiales uniloculares simples extraováricos. Son remanentes de los túbulos

- Mesonéfricos
- Paramesonéfricos → Hidátide de Morgagni

Se dice que representan tanto como un 20% de las masas anexiales. Son usualmente pequeños pero algunos han sido descritos de hasta 8 cm. Importante recordar que estas lesiones no cambian su tamaño por los cambios hormonales.

1.12 EMBARAZO ECTÓPICO

Es aquel embarazo en el cual el blastocisto se implanta en cualquier otro lugar que no sea el endometrio de la cavidad uterina. Representa 1- 2 % de todos los embarazos que ocurren en EU. Las tasas más altas se producen en mujeres de 35 – 44 años de edad. Se dice además que es la primera causa de muerte materna en el 1 trimestre de la gestación.

El sitio más frecuente donde los encontramos es sin duda alguna la trompa uterina en más de 95% de los casos, siendo la región ampular el sitio más frecuente en un 70% casos.

Ultrasonográficamente lo podemos identificar:

- Masa anexial → donde podemos identificar el saco de Yolk o embrión ó

- Anexo ecogénico o signo del anillo

Hasta el 20% de las pacientes con un ectópico van a tener un pseudo saco gestacional intrauterino. El pseudosaco usualmente va estar localizado a mitad de la cavidad endometrial mientras que el saco gestacional verdadero se va a encontrar excentrico o sea casi q a nivel fúndico.

El diagnóstico diferencial de un embarazo ectópico debemos de realizarlo principalmente con cuerpo lúteo ya que en ambos podemos encontrar el signo del anillo de fuego, sin embargo si hacemos una evaluación doppler sobre ese anillo se dice que si obtenemos un $IR > 0.7$ ó $IR < 0.39$ el diagnóstico será de embarazo ectópico mientras que si obtenemos un valor entre 0.40 y 0.69 va a corresponder con un cuerpo lúteo esto con una sensibilidad y valor predictivo positivo del 100%.

1.13 CONCLUSIONES

1. Establecer el diagnóstico de quistes o formaciones funcionales y así evitar intervenciones iatrogénicas
2. Excluir la malignidad de los quistes orgánicos
3. Prevención del carcinoma de ovario con rigurosos seguimientos, en pacientes con quistes orgánicos
4. Eventual guía de punción con intención diagnóstica o terapéutica

1.14 REFERENCIAS

1. Bajo Arenas,J. Ultrasonografía ginecológica. Edición en español.2009.Marban Libros S.I.
2. Betel, C; Glanc, P. Demystifying Ovarian cysts. Ultrasound the clinics.2010. Elsevier
3. Brody,M;Coleman,B.The ultrasound workup of adnexal masses.Ultrasound the clinics.2010. Elsevier.
4. Callen,P. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 5th Edition. 2008. Elsevier.
5. Cunningham,Gary. Williams, obstetrics.23 edition. Ed Mc Graw Hill,2009

6. Joshi,M; et al. Sonography of adnexal masses. Ultrasound the clinics.2008. Elsevier.
7. Leon Speroff. Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility, 7ª edición 2007, Lippincott Williams and Wilkins.
8. Liu, j; Zannoti,K. Manejo de la masa anexial. The American College of Obstetricians and gynecologists. 2011. Lippincott Williams and Wilkins.
9. Pages, G; Et al. Ultrasonido Pélvico. FERTIL LAB.NET. 2010.
10. Pisarka, Margareta et al. Ectopic Pregnancy. Lancet 1998; 351: 1115-20.
11. Stany,M; et al. Benign Disorders of the ovary. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.2008. Elsevier.
12. Welt,C. Physiology of the normal cycle. Up To date.2012.

TEMII: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

2.1 HISTORIA

En el año 1935, los médicos ginecólogos estadounidenses, oriundos de Chicago, el Dr. Irving Stein y Michael Leventhal, publican en la revista del American Journal, algo que iba a crear un impacto en el ámbito médico . Describen en dicho artículo 7 pacientes, con amenorrea, hirsutismo y ovarios grandes y poliquísticos documentados en aquel entonces, ya sea por laparotomía o por medio de una especie de radiografía utilizada en la época, llamada neumoperitoneo transabdominal , donde se inyectaba aire en el abdomen y luego se tomaba una placa, donde en ocasiones se podían ver estos quistes.

Ellos utilizaron en estas pacientes 2 medidas terapéuticas:

1. Terapia estrogénica: más que todo pensando en revertir el hirsutismo, sin embargo no consiguieron ningún resultado

2. Resección en cuña bilateral del ovario: donde extirparon entre la mitad y las $\frac{3}{4}$ partes de cada ovario, las 7 pacientes con este manejo recuperaron la menstruación regular y 2 quedaron embarazadas. Este método lo aplicaron después de observar que por medio de biopsias de ovario las pacientes recuperaban sus periodos, su explicación en ese momento fue que la túnica engrosada impedía que los folículos llegaran a la superficie del ovario

Algunos datos curiosos respecto al SOPQ:

- La prevalencia en la población general es de entre 4 – 12%, por lo que se considera la endocrinopatía más frecuente en mujeres.
- Es la causa más común en consultas ginecológicas por anovulación, hirsutismo o trastornos menstruales.
- La mayor prevalencia en hermanas y madres de mujeres afectadas, apoya su base genética

Varios grupos de profesionales han propuesto criterios diagnósticos para este síndrome. Por ejemplo el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, en el año 1990, plantearon los siguientes criterios:

- Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
- Oligomenorreas ó anovulación
- Exclusión otras causas hiperandrogenismo
 - Síndrome Cushing
 - Hiperprolactinemia
 - Hiperplasia suprarrenal congénita

Estos criterios son los que más utilizados actualmente en los Estados Unidos

Mientras que en Rotterdam en el año 2003 la Sociedad Europea de reproducción humana y Asociación americana de medicina reproductiva hicieron un consenso para diagnosticar el SOPQ con base en al menos 2 de los siguientes criterios

- Anovulación crónica
- Hiperandrogenismo

- Hallazgos US ovarios poliquísticos

Estos nuevos criterios de Rotterdam resultó en más mujeres diagnosticadas con SOPQ, debido a que incluía dentro del diagnóstico a todas aquellas mujeres que eran excluidas por los criterios del año 1990, como por ejemplo mujeres anovulatorias normoandrogénicas y mujeres ovulatorias hiperandrogénicas con ovarios poliquísticos al ultrasonido.

Estos criterios de Rotterdam por lo tanto incrementaron la heterogenicidad fenotípica.

2.2 DIAGNÓSTICO SOPQ EN ADOLESCENTES

En adolescentes el diagnóstico de SOPQ no es sencillo, mientras que en los adultos los criterios se han ampliado, el ampliarlos en adolescentes puede ser problemático debido a que durante esta etapa de la vida hay muchos de estos hallazgos en evolución o son simplemente transitorios, es por eso que el Dr. Carmina Uno de los máximos referentes en endocrinología reproductiva, en su publicación en el AJ del 2010, refiere que no se le puede asignar prematuramente el diagnóstico de SOPQ a una adolescente ya que puede resultar en tratamientos innecesarios e imponerle distrés psicológico.

Él en esta publicación refiere que para hacer el diagnóstico definitivo se tienen que cumplir estrictamente los 3 criterios de Rotterdam : hiperandrogenismo el cual es un criterio primario, anovulación crónica y como hallazgo ultrasonográfico ovarios poliquísticos.

Trastornos menstruales: interesantemente la mitad de las adolescentes que tienen oligomenorreas hacen elevaciones transitorias de los andrógenos séricos y de la LH y la mitad va a tener ovarios de patrón poliquístico al ultrasonido. Por lo cual este hallazgo cuando se presenta aisladamente no debe ser tomado como un criterio absoluto.

Criterios bioquímicos de hiperandrogenización: la prueba de testosterona libre es la piedra angular para documentar altos niveles de testosterona a nivel sérico. Tiene la ventaja que puede ser utilizada en los 2 grupos etiológicos, adolescentes y adultos.

En aquellas pacientes con ciclos menstruales regulares, la prueba tiene que realizarse en la fase folicular temprana, idealmente entre el día 3 a 8, antes de las 8: 30 am. Valores por encima de 50 a 55 ng/dl dan una prueba positiva por hiperandrogenización.

2.3 PATOGÉNESIS SOPQ

Algunas teorías de la patogénesis del SOPQ son:

1. Disfunción hipofisiaria

El 50% de las pacientes portadoras de síndrome de ovario poliquístico va a tener un aumento del 50% sobre el rango normal en los niveles de LH. Este incremento va a producir un aumento en la producción y secreción de andrógenos por parte de las células de la teca. Este modesto aumento en los andrógenos, estimulará la pulsabilidad de la LH más que suprimirla

2. Hiperandrogenismo ovárico funcional

Ocurre una hiperrespuesta e hipersensibilidad de la 17 hidroxiprogestero de las células de la teca a la LH, produciéndose cada vez más andrógenos, sin producirse ningún bloqueo

3. Hiperandrogenismo adrenal funcional

Se va a dar una hiperrespuesta e hipersensibilidad de la ACTH a nivel de la zona reticular de la glándula suprarrenal, dándonos como resultado un aumento de la dehidroepiandrosterona, de la 17 hidroxiprenenolona y androstenediona.

4. Factores extrínsecos causantes de esteroidegénesis anormal

La insulina y el factor de crecimiento insulinoide actúan sinérgicamente con la LH con el objetivo de aumentar la síntesis de andrógenos y además suprimen el efecto de feed back negativo sobre la LH. En todas aquellas circunstancias donde haya hiperinsulinemia como en obesidad y diabetes vamos a tener aún más hiperandrogenemia.

Esta hiperinsulinemia además inhibirá la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales, la cual normalmente se pega a la testosterona. Al estar esta disminuida habrá mayores niveles de testosterona libre que es la forma activa.

2.4 DIAGNÓSTICO SOPQ ADULTOS

En adultos vamos a presentar:

- Disfunción menstrual: ya sea por medio de
 - Oligomenorras
 - Anovulación crónica ó
 - Amenorrea secundaria

- Hirsutismo: pacientes con exceso de vello con una distribución tipo masculina, a nivel de barbilla, cuello, cachetes, patillas, pecho, abdomen superior. Usualmente este

hirsutismo se va desarrollando gradualmente y se intensifica con la ganancia de peso. Este es un criterio mayor que siempre nos tiene que hacer pensar en SOPQ.

- Acné: persistente y que se exacerba entre los 25 y 30 años y además usualmente precede al hirsutismo. Se dice que las pacientes con acné que son resistentes a la isotretinoína van a tener un 40% de probabilidad de tener SOPQ. Y algo importante es que las pacientes que presentan únicamente acné, pueden tener niveles séricos de testosterona libre tan altos como aquellas con una enfermedad severa manifestada con hirsutismo severo.
- Alopecia: esta ocurre en aproximadamente 40 – 70% de las pacientes y usualmente inicia a nivel de la línea media anterior del cuero cabelludo y se va extendiendo hacia posterior.
- Obesidad visceral: las mujeres con clínica de SOPQ usualmente refieren una repentina ganancia de peso en los últimos 6 a 18 meses, acompañada además de infertilidad, acné, trastornos menstruales, etc. Esta ganancia de peso se va a localizar principalmente a nivel central o sea visceral. Esta grasa visceral es la fuente de citoquinas inflamatorias que incrementan el riesgo cardiovascular. Además la adiponectina una hormona protectora que aumenta la sensibilidad de la insulina va a estar inversamente proporcional a la cantidad de grasa visceral, por lo cual estas pacientes tendrán bajos niveles y por ende mayor riesgo cardiovascular. Una cintura con una circunferencia mayor de 89 cm es un marcador indirecto de grasa visceral.
- Otros signos misceláneos:
- Apnea obstructiva del sueño: las pacientes con SOPQ tienen un incremento de hasta 4 a 30 veces de probabilidad de presentar este cuadro. Importante también recordar que esta condición nos aumenta el riesgo de desarrollar, hipertensión, infarto miocardio y diabetes.
- Acantosis nigricans: es un marcador clínico de hiperinsulinemia y de síndrome metabólico. Básicamente es una hiperplasia dérmica más frecuentemente localizada en la nuca, ingles, áreas inframamarias y periumbilicales.

2.5 Recomendaciones técnicas según consenso de Rotterdam para realizar US en pacientes con sospecha de SOPQ

Aunque no hay un consenso global, en su valor diagnóstico, el ultrasonido es frecuentemente usado como un indicador morfológico de ovario poliquístico, algunas recomendaciones técnicas ultrasonográficas aportadas por el consenso de Rotterdam son:

- Equipo última generación
Operado personal entrenado
- Transductor vaginal > 6 MHz: se dice que al utilizar transductores abdominal se nos pueden escapar hasta un 30% de las pacientes con ovario poliquístico

- Mujeres ciclos regulares:
 - Se le realiza US en fase folicular temprana(días 3 – 5)
 - En presencia de un cuerpo lúteo ó un folículo dominante debemos de repetir US próximo ciclo menstrual→ fase folicular
- En Mujeres oligomenorreas/ amenorrea se realizará un US al azar ó entre el día 3- 5 días post- sangrado inducido por progestinas
- Calcular el volumen ovárico: este se saca utilizando la siguiente fórmula
 - $0,5 \times \text{long} \times \text{ancho} \times \text{altura}$
- Conteo folículos: este lo realizamos en los cortes longitudinal y anteroposteior y cuando se encuentren folículos < 10 mm debemos medirlos estrictamente en estos 2 planos.
- Siempre medir las dimensiones uterinas/ grosor endometrial
 - Riesgo ↑ → de Ca endometrio

2.6 Parámetros ultrasonográficos a evaluar en la paciente con SOPQ

Los 5 parámetros que podemos evaluar son:

1. Conteo de folículos antrales
2. Volumen ovárico total
3. Área ovárica y estromal
4. Ecogenicidad estromal
5. Vascularidad estromal

1. Conteo de folículos antrales

Según los criterios de Rotterdam y uno de los criterios más importantes es el de la identificación de 12 o más folículos , con un diámetro entre 2 – 9 mm, en al menos 1 ovario ; sin embargo en este criterio no se menciona la distribución de los folículos ováricos.

Se dice que SOPQ clásico va a presentar la siguiente distribución: folículos entre 2 – 9 mm diámetro organizados en la periferia alrededor de una médula densa estromal ó dispersos en el estroma ovárico.

Para realizar el conteo de los folículos antrales la recomendación es realizar el conteo en un plano longitudinal del ovario del margen interno al externo.

Mientras que para el tamaño y la distribución la recomendación es realizarla en un plano sagital.

Ovario poliquístico vrs multifolicular

Una entidad con la cual podemos realizar un diagnóstico erróneo de ovario poliquístico según los criterios de Rotterdam es el ovario multifolicular, este se va a definir como aquel ovario con la presencia de 6 o más folículos entre 4 – 10 mm diámetro con estroma normal. La etiología de esta entidad está relacionada con:

- Fase folicular temprana normal
- Pubertad
- Amenorrea hipotalámica
- Hiperprolactinemia
- Hipotiroidismo

2. Volumen ovárico total

Según los criterios de Rotterdam un volumen ovárico mayor de 10 ml es compatible con este síndrome. Este aumento en el volumen es a expensas de una hipertrofia del estroma y usualmente estos macroscópicamente van a ser más esféricos que ovoides.

El volumen ovárico total lo podemos obtener al utilizar la fórmula: $0,5 \times \text{long} \times \text{ancho} \times \text{altura}$.

Jonard y colaboradores en el año 2005, criticaron el valor de corte de 10 ml de los criterios de Rotterdam debido a que según su criterio se llegó a ese valor sin estudios apropiados, por lo que el propuso que al bajar el corte íbamos a obtener mejores resultados. Al usar su corte de 7 ml se obtuvo una sensibilidad de 67,5% y una especificidad del 91%, mientras que si se usaba 10 ml íbamos a tener una sensibilidad del 45% y una especificidad del 98%.

3. Área ovárica y estromal

La hipertrofia estromal es una característica específica en estas pacientes debido a la disfunción ovárica androgénica.

La forma más severa de hipertrofia estromal ovárica, se conoce como hipertecosis y estas mujeres van a presentar:

- Hirsutismo
- Testosterona > 200 ng /dl

La evaluación estromal puede ser cuantitativa o cualitativa y aun que un aumento del volumen estromal puede llegar a representar una de las características más específicas de

Ovario poliquístico, este usualmente no se utiliza debido a que puede llegar a ser muy subjetivo prefiriéndose el volumen ovárico.

El área estromal se mide delineando con el caliper la periferia del estroma , el cual va a corresponder al área central, levemente hiperecogénica en el ovario.

Mientras que el área ovárico se va a medir delimitando con el caliper los límites externos ovario, esto en el máximo plano de sección.

Dewailly y colaboradores, describen la relación Área estromal / Área ovárica , al realizar esta relación y utilizar como punto de corte 0.34, ellos concluyeron que valores por encima de 0.34 tenían una sensibilidad y especificidad de 100% para síndrome de ovario poliquístico y que además esta relación iba a tener mayor correlación con andrógenos séricos que cualquier otro de los siguientes parámetros:

- Área ovárica
- Área estromal
- Volumen ovárico
- Conteo folicular

4.Ecogenicidad estromal

La literatura mundial indica que el incremento en el estroma ovárico es un importante marcador de la presencia de SOPQ. Un incremento de la ecogenicidad de el estroma corresponde a hallazgos histológicos de una teca prominente y un engrosamiento de la túnica albugínea. Sin embargo en los diversos estudios han habido contradicciones debido a que en algunos se reporta ecogenicidad estromal aumentada , sin cambios respecto a las pacientes sanas o hasta ecogenicidad disminuida esta explicada principalmente por la presencia de muchos quistes hipoecóicos en las pacientes con SOPQ comparadas con las que no presentan el síndrome. Dado lo anterior este parámetro no se recomienda para diagnóstico de SOPQ.

5.Vascularidad estromal

En cuanto a la vascularidad este no es un parámetro que este incluido dentro de los criterios de Rotterdam, sin embargo en todas aquellas condiciones que se de hiperandrogenismo de origen ovárico vamos a tener un aumento del flujo sanguíneo estromal, de hecho los índices de resistencia a nivel de la A. ovárica van a estar disminuidos, explicándonos esto el por que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico pueden llegar a ser hiperrespondedoras a las gonadotropinas siendo mucho más propensas a un síndrome de hiperestimulación ovárico.

A diferencia de lo que ocurre en ovario, a nivel de las AA uterinas más bien hay un aumento en las resistencias, habiendo un menor aporte sanguíneo, llevándonos a una pobre recepción de los embriones.

2.7 Ultrasonido y tratamiento de infertilidad en pacientes SOPQ

Hay varias modalidades de tratamiento en las pacientes infértiles con SOPQ:

- Citrato clomifeno
- Inhibidores de la aromatasas
- Gonadotropinas

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico van a tener un incremento de los folículos preantrales, es por esto q es importante una monitorización ultrasonográfica estricta principalmente con el uso de gonadotropinas.

Las gonadotropinas van a estar indicadas en:

1. Hipogonadismo hipogonadotrópico
2. Anovulación resistente a clomifeno
3. Esterilidad inexplicada

La utilizada actualmente es la FSH recombinante, o sea a partir de genotecnología se introducen los genes que codifican las subunidades alfa y beta de la FSH y se sintetiza la misma.

La dosis inicial es de 37.5 a 75 UI, se inicia con una dosis más pequeña que el resto de la población ya que estas pacientes pueden ser hipersensibles a las gonadotropinas. Se inician el día 5 del ciclo y se pueden dar por 4 a 7 días, con aumentos de 37,5 UI según la respuesta de la paciente, siempre tomando en cuenta la dosis máxima que es de 225UI.

Para monitorizarla respuesta podemos utilizar 2 medidas:

- Estradiol sérico, el cual si esta por encima d 200 pg/ml, se dice que esta respondiendo adecuadamente
- Ultrasonido que se realiza cuando se alcanzan valores adecuados de estradiol y a partir de aquí se empiezan a realizar controles de ambos estudios cada 1 a dos días.

Valoración del endometrio

En pacientes con SOPQ que estén bajo tratamiento de estimulación ovárica , el grosor endometrial es típicamente grueso dado la respuesta a las gonadotropinas que incrementan los niveles de estradiol. En la visita inicial es importante establecer el grosor endometrial. Otra variante que debemos de tomar en cuenta antes de iniciar el tratamiento con gonadotropinas es el grosor endometrial basal. Por ejemplo en pacientes con amenorreas de más de 6 meses de evolución podemos encontrar endometrios de hasta 20 mm, es por eso que en estos casos se recomienda realizar una biopsia endometrial, con el objetivo descartar hiperplasia endometrial, antes de dar cualquier tratamiento con gonadotropinas.

Ultrasonido : seguimiento folicular

En cuanto a la aplicación del ultrasonido en estas pacientes es para evaluar 2 parámetros:

1. Conteo folículos
2. Tamaño folicular

Esto se realiza con el objetivo de valorar si hay una respuesta adecuada o sea cuando hay menos de 3 folículos con tamaño de 17 a 18 mm, y a partir de aquí se puede usar la HCG o el más conocido Gonaplex institucional, con el objetivo de romper ese folículo en aproximadamente 36 horas de la aplicación. También nos sirve para descartar una

hiperestimulación ovárica , donde vamos a encontrar más de 4 folículos dominantes y valores de estradiol mayores de 2000 pg/ml, en este caso se suspende el tratamiento.

Ultrasonido 3D

En cuanto al ultrasonido 3D se dice que mejora la sensibilidad y especificidad del ovario poliquístico. Además facilita:

- Conteo folicular
- Medidas del ovario
- Ecogenicidad estromal
- Volumen y flujo sanguíneo ovárico

Sin embargo no hay estudios en la actualidad que comparen la eficacia del 2D vrs el 3D .

2.8 Opciones de tratamiento

Cambios en el estilo de vida

Se dice que entre el 65- 75% de las mujeres con SOPQ van ser obesas . Dentro de los efectos adversos que podemos encontrar en este grupo de pacientes tenemos:

- Incremento en el tiempo concepción 2x-4x
- ↑ resultados adversos prenatales
 - Aborto
 - Anomalías congénitas
 - Preeclampsia y óbitos

La pérdida de peso se considera tratamiento de primera línea en estas pacientes y se ha relacionado con disminución del hirtutismo, hiperandrogenismo e insulino resistencia.

Manejo médico

EL orlistat es el único agente aprobado por la FDA para obesas con síndrome de ovario. Entre sus efectos tenemos:

- ↓ intolerancia a la glucosa
- ↓ índice de masa corporal
- ↓ progresión a DM-2
- EA: molestias gastrointestinales

Anticonceptivos orales

Es un tratamiento de primera línea

Entre sus efectos

- Regula ciclos menstruales
- ↓ producción andrógenos mediada por LH
- ↓ actividad biológica andrógenos → ↑ SHBG

Citrato de clomifeno

Se da entre el día 3 – 5 día ciclo ya sea con menstruación espontáneas o inducidas con progestinas

- Dosis inicial de 50 mg diarios x 5 días
 - Se ↑ en 50 mg en cada ciclo
- Mayoría embarazo → 6 ciclos
 - Dosis promedio 150 mg

Letrozole

Es un Inhibidor aromatasa, se utiliza cuando falla citrato clomifeno

- Dosis 2,5-5 mg
- Tiene menos embarazos múltiples → CC

Metformina

La metformina es una biguanida antihiperlipérmica. Su eficacia en el SOPQ se ha relacionado con

- ↓ niveles insulina y LH
- ↑ niveles SHBG → andrógenos
- ↓ peso → 16% peso corporal
- Ciclos regulares → 6 meses

La dosis mínima efectiva es de 1500- 2500 mg/ día. Dentro de sus principales efectos adversos por lo cual muchas veces las pacientes la suspenden es por los efectos gastrointestinales.

Es categoría B según la FDA, por lo que es segura durante el embarazo y se ha asociado a:

- ↓ abortos
- ↓ diabetes gestacional

Según el último consenso de Amsterdam donde participaron ESHRE/ASRM en el año 2012 recomendaron respecto al tratamiento farmacológico:

- Los beneficios Acos se sobreponen riesgos SOPQ
 - La fertilidad no es reducida
- No diferencias en la eficacia anticonceptiva/ hirsutismo
 - Progestinas
 - Acos dosis 20 ó 30 mg estrógeno diario
- Terapia hirsutismo por al menos 6 meses
 - Documentar efectividad
- Antiandrógenos → anticoncepción efectiva
- Flutamida → valor limitado
 - Hepatotoxicidad dosis dependiente

Manejo quirúrgico

Diatermia ovárica laparoscópica

Es el que se utiliza en la actualidad, se realiza por medio de laparoscopia y ya sea con electrocauterio o laser, se realizan de 4 a 20 lesiones focales en la corteza ovárica y se dice que al realizar esto se van a disminuir los niveles de andrógenos sanguíneos, además del estroma ovárico. Las pacientes que tienen mayores tasas de éxito son:

- IMC < 30
- Niveles LH > 10

Este procedimiento se considera una intervención de segunda línea.

2.9 Referencias

- Botros,R.Ultrasonography in reproductive medicine and infertility. 1 Edition.2010 Cambridge University.
- Speroff,L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. Ed. Walters Kluwer, Espana, 2002, 7edición.
- Carmina,E; et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents.American Journal of Obstetrics and Gynecology. September,2010.
- Ehrmann,D.Polycystic Ovary Syndrome. The New England Journal Of Medicine.2005
- Thatcher,S; et al.Pregnancy Outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin.American Society for reproductive medicine. Vol 85. April 2006.
- Callen,P. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 5th Edition. 2008. Elsevier.
- Bajo Arenas,J. Ultrasonografía ginecológica. Edición en español.2009.Marban Libros S.l.
- Wright,B; et al. POS Management Options. Obgyn.theclinics.com. Elsevier.2012
- Diamond,M; et al.Endometrial Shedding effect on conception and live birth in women with POS.American College Of Obstetricians and Gynecologists. Vol 119. Mayo 2012

TEMA III: ABORTO RECURRENTE

3.1 DEFINICIONES

Antes de entrar de lleno con el tema de aborto recurrente debemos de tener claro ciertas definiciones:

El aborto espontáneo es la finalización involuntaria del embarazo antes de las 20 semanas de gestación, en presencia de una fecha de última regla confiable o sino tomando en cuenta el peso fetal menor de 500 gramos .

Aborto recurrente o aborto habitual

Según el Dr. León Speroff se define como la presencia de 3 o más abortos espontáneos no necesariamente consecutivos.

Mientras que la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, en una de sus más recientes publicaciones en el año 2012 donde trata la evaluación y tratamiento del aborto recurrente, lo define como 3 o más abortos espontáneos consecutivos y los divide en:

Primarios: cuando no hay antecedente de embarazo previo exitoso .

Secundario: cuando los abortos son seguidos de un embarazo exitoso.

Pérdida gestacional recurrente

Se refiere a 2 o más embarazos clínicamente fallidos,

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las concepciones con anomalías cromosómicas, concluirán en aborto espontáneo antes de las 10 semanas de gestación. Mientras que más del 90% de las concepciones con cariotipo normal, cursará sin alteraciones.

Es por esto que el aborto espontáneo se puede considerar como un proceso de selección natural para el control de la calidad.

Saber que el aborto espontáneo es frecuente normal e inevitable en la mayoría de los casos no cura las heridas emocionales de las parejas, sin embargo estos agradecen el ofrecimiento de llevar una evaluación para identificar cualquier factor predisponente.

Incidencia del aborto

De la totalidad de fecundaciones, estas las podemos dividir en dos grupos:

1. Embarazos clínicos: son todos aquellos embarazos documentados por sub betas y ultrasonido y. representan aproximadamente el 40% de las fecundaciones; 25% van a corresponder a nacidos vivos y entre al 12 a 15% van a finalizar en abortos espontáneos. La mayoría de los abortos reconocidos ocurren antes de la semana 8 de gestación, siendo muy escasos los que ocurren después de la semana 12.
2. Aborto preclínico: son todos aquellos que ocurren sin datos clínicos de embarazo y antes de que la paciente asocie un retraso en su periodo. Representan aproximadamente un 60% de todas las fecundaciones, manifestándose en un 30% como abortos prematuros y el restante 30% como implantaciones del blastocisto fallidas .

Además se dice que el 5 % de las mujeres en edad reproductiva presentará 2 abortos consecutivos mientras el 1% presentará 3 o más abortos .

Numerosos estudios han documentado que el riesgo de aborto espontáneo varía en función de los antecedentes obstétricos. En general, las mujeres que están en su primera gestación, aquellas cuyo único embarazo anterior finalizó de forma programada y aquellas cuyo único o último embarazo concluyó de forma satisfactoria tienen un riesgo relativamente bajo de sufrir un aborto espontáneo de entre un 4 – 6%. Por el contrario las mujeres cuyo único o último embarazo se malogró tienen un riesgo más alto de sufrir un aborto en el siguiente embarazo (19- 24%). Además el riesgo de aborto espontáneo aumenta con el número de abortos de forma muy gradual, por ejemplo después de 4 abortos el riesgo es casi un 40 % y con 6 o más abortos el riesgo es de un 50%; este riesgo es ligeramente superior en las mujeres con abortos recurrentes y sin niños nacidos vivos.

Independientemente de los antecedentes obstétricos, el riesgo de sufrir un aborto espontáneo clínicamente reconocido aumenta con la edad. En las mujeres con antecedentes de abortos, la edad avanzada se añade al riesgo asociado a los abortos anteriores.

3.3 ETIOLOGIA ABORTO RECURRENTE

El aborto recurrente se ha relacionado con causas genéticas (3-5%), anatómicas (1.8-37%), inmunitarias (8-42%) y en menor frecuencia trombofilias hereditarias, endocrinopatías e infecciones entre otras, sin embargo no son causas comprobadas de aborto recurrente; ya que después de evaluaciones exhaustivas, el aborto recurrente sigue siendo idiopático en más del 50% de las parejas afectadas

3.3.1 FACTORES GENÉTICOS

Se dice que las causas genéticas representan apenas entre el 2 a 5% de los abortos recurrentes. A diferencia de los abortos espontáneos donde la mayoría se deben a anomalías cromosómicas del embrión o del feto. En un estudio realizado en el año 1986 en Nueva York en cultivos celulares y cariotipos de abortos espontáneos se documentó que en aquellos abortos espontáneos ocurridos en el 1 trimestre 50% presentaban anomalías cromosómicas, mientras que en el II trimestre y en los óbitos ocurrían en un 30% y 3% respectivamente.

Sin embargo en las mujeres con aborto recurrente, en particular las que tienen menos de 35 años, los abortos son en su gran mayoría normales o euploides.

Cuando se documenta una anomalía genética independientemente si es un aborto espontáneo o recurrente, en el 90% de los casos se encontrarán anomalías numéricas ya sea aneuploidías o poliploidías, siendo las alteraciones más frecuentes en este grupo las trisomías de los cromosomas 13, 16, 21, 22 y la monosomía 45X. En menos del 10% se logra identificar anomalías estructurales, principalmente las translocaciones, tanto recíprocas como Robertsonianas.

Anomalías cromosómicas en los progenitores como causa de aborto recurrente

En el 4 – 8% de las parejas que sufren abortos recurrentes, uno de los progenitores alberga una anomalía cromosómica que incrementa la probabilidad de que el embrión presente algún desequilibrio cromosómico. Las anomalías más frecuentes son las translocaciones equilibradas, la Robertsonianas ocupan el primer lugar seguidas de las recíprocas. Sin embargo también se pueden encontrar mosaicos de los cromosomas sexuales, inversiones cromosómicas y otras anomalías estructurales.

Translocación Robertsoniana

Los centrómeros de 2 cromosomas acrocéntricos(números 13,14,15,21 y 22) se fusionan para formar un único cromosoma constituido por los brazos largos de los dos cromosomas afectados; los brazos cortos, cuyo contenido de material genético esencial es escaso o nulo se pierde. La persona portadora de una translocación tanto Robertsoniana como recíproca esta genéticamente equilibrada y su fenotipo es normal.

Desgraciadamente cuando las ovogonias o espermatogonias sufren la meiosis para dar lugar a ovocitos o espermatozoides haploides una gran proporción de gametos acaban siendo genéticamente desequilibrados y anormales, presentando una carencia o exceso de material genético.

Dependiendo de cómo se realice la segregación cromosómica durante la meiosis, los gametos podrán ser cromosómicamente normales en un 25%(contienen solo la copia normal de cada uno de los pares de cromosomas afectados), anormales pero equilibrados en otro 25%(contienen el miembro translocado de cada uno de los dos pares de cromosomas afectados) ó anormales y desequilibrados en un 50% (contienen las dos copias o ninguna de las copias de un cromosoma afectado).

Cuando estos gametos cromosómicamente desequilibrados se combinan con un gameto normal del otro miembro de la pareja, el resultado es una probabilidad de embarazo normal(embrión normal o equilibrado) del 50% y una probabilidad de embarazo anormal del 50%.

Imagen 1: cariotipo de portador sano, progenitor de un niño con síndrome de Down por translocación Robertsoniana balanceada. se observa la fusión del cromosoma 14 con el 21.

Que estudios realizar a la pareja?

Las translocaciones equilibradas se pueden observar en cualquiera de los miembros de la pareja, de manera que para descartar esta posibilidad habrá que analizar el cariotipo de ambos. Cualquier translocación equilibrada que se identifique puede surgir de novo o bien haberse heredado de uno de los progenitores del portador. Si la translocación es heredada, es posible que también aparezca en alguno de los hermanos del portador, así como en su descendencia.

Es absolutamente posible, que algunas parejas con abortos recurrentes alberguen una anomalía genética que aumente el riesgo de aborto espontáneo pero que no pueda

detectarse mediante las técnicas citogenéticas habituales. Entre estas posibilidades están el mosaicismo gonadal y los defectos de genes únicos.

Tratamiento

En una pareja afectada, todo embarazo se convierte en candidato a la realización de pruebas de diagnóstico prenatal con independencia de la edad de la madre o de los antecedentes obstétricos.

El diagnóstico genético preimplantación describe diversas técnicas de evaluación genéticas que se llevan a cabo antes de la implantación de embriones obtenidos mediante fertilización in vitro con el objetivo de identificar los ovocitos o los embriones con trastornos hereditarios; para ello se necesitan una o más células que puedan obtenerse en diferentes etapas del desarrollo, entre los diversos procedimientos que podemos realizar tenemos:

1. Extracción de 1 o 2 blastómeros en la etapa de división celular
2. Biopsia del trofoectodermo en la etapa de blastocisto
3. Biopsia embrionaria: la cual se inicia realizando un agujero en la zona pelúcida, cuando el embrión está en etapa de 6 a 8 células y se aspiran 1 a 2 células, esto al 3 día postfecundación.
4. Hibridación in situ con fluorescencia: más conocida como FISH por sus siglas en inglés; es una técnica para detectar anomalías cromosómicas numéricas y translocaciones en los embriones obtenidos por FIV, por medio de sondas marcadas con fluorocromos de diferentes colores que se unen a locus específicos o en el centrómero por lo que informa acerca de la presencia o ausencia cromosoma. Entre sus ventajas tenemos que es fácil de realizar y proporciona sus resultados a tiempo para transferir los embriones genéticamente seleccionados 2 días después de la biopsia del embrión, al 5 día postfecundación; y además detecta 80% anomalías cromosómicas implicadas

3.3.2 FACTORES ANATÓMICOS

Se dice que los factores anatómicos son causa de aborto recurrente en promedio en 12.5% de las parejas. Las anomalías anatómicas del útero que aumentan el riesgo de aborto son las malformaciones congénitas, los leiomiomas y las adherencias intrauterinas.

Malformaciones congénitas del útero

Desde hace mucho tiempo se sabe que las anomalías congénitas del útero se asocian a aborto ya complicaciones obstétricas.

Se dice que la prevalencia de las anomalías congénitas en la población general excluyendo el útero arcuato es de 2%, mientras que en las pacientes con aborto recurrente es 3 veces mayor entre 6-7%..

La patogenia del fracaso del embarazo en mujeres con malformaciones congénitas del útero es dudosa pero en general se atribuye a una disminución del volumen intrauterino o a una vascularización defectuosa .

Útero tabicado

Se debe a una reabsorción incompleta del tabique central q separa los dos hemiúteros que se han fusionado con normalidad. Es con mucho la anomalía congénita del útero más frecuente y constituye entre el 80 y el 90% de todas las malformaciones mayores tanto en las mujeres con aborto recurrente, que constituye el 3.5% como en la población general. También es la malformación q más se asocia a un desenlace adverso del embarazo.

El que una paciente presente útero tabicado tiene un 65% de probabilidad de presentar un aborto espontáneo. La hipótesis del mecanismo fisiopatológico de cómo se cree que se producen los abortos recurrentes es por una inadecuada implantación debido a que este tabique es hipovascularizado.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento de estas pacientes el recomendado es la septoplastia histeroscópica, la cual es una intervención endoscópica ambulatoria, relativamente breve y sencilla, con escasa morbilidad y que mejora espectacularmente el desenlace de los embarazos postratamiento, finalizando el 80% de los embarazos en partos a término, 5% partos prematuros y 15% de abortos.

Útero unicorne

Se debe a la ausencia de desarrollo de uno de los conductos de Muller; además 50% de las pacientes que logran un embarazo van a finalizar el mismo con un aborto. Se dice que 40% de estas pacientes se van a asociar con agenesia renal homolateral, por lo cual una vez que documentemos esta malformación estaría indicado la realización de un pielograma intravenoso ó un ultrasonido de vías urinarias.

En cuanto al tratamiento en estas pacientes, el más recomendado es el manejo expectante, con realización de cerclaje cuando haya:

- Antecedentes abortos II trimestre
- Acortamiento progresivo del cuello

Útero didelfo

- Se debe a la ausencia completa de fusión entre los dos conductos de Muller, cada uno de los cuales sigue una diferenciación normal y forma un cuello uterino y un hemiútero. El desenlace de las mujeres con útero didelfo suele ser ligeramente mejor que las que presentan útero unicornio, posiblemente por que la vascularización colateral entre los dos cuernos fusionados es mejor, no obstante 40% de los embarazos finalizan en aborto espontáneo.
- La única intervención quirúrgica en estas pacientes es la extirpación del tabique longitudinal que obstruye la vagina(en un 75% de los casos). La reunificación quirúrgica ha sido descrita como innecesaria e inoportuna.

Útero bicorne

- Se debe a una fusión incompleta de los conductos de Muller a la altura del fondo uterino, de manera que forma dos cavidades independientes con un segmento inferior común y un único cuello uterino. Las tasas de aborto espontáneo y muerte fetal se aproximan al 30% y 40% respectivamente.
- En cuanto al tratamiento , la reunificación quirúrgica se considera innecesaria y se reserva para pacientes con antecedentes de aborto recurrente o de fetos previales, sin otra causa identificada. Se dice además que la frecuencia de incompetencia cervical está aumentada en estas paciente, por lo que un cerclaje cervical podría ser beneficioso.

Leiomiomas uterinos

No hay indicios suficientes de que los miomas provoquen abortos recurrentes. Sin embargo su mecanismo se ha relacionado con vascularidad regional defectuosa.

Numerosos estudios han investigado el efecto de los fibromas uterinos sobre la fertilidad pero ninguno de ellos ha analizado el efecto de los miomas sobre el desenlace del embarazo en mujeres fértiles.

Sin embargo hay 2 estudios uno del año 1995 y otro del 2001, que evaluó el efecto de los miomas uterinos sobre los resultados logrados con la FIV en mujeres infértiles; estos concluyeron:

- tasas implantación/embarazo < miomas submucosos
- No efecto miomas subserosos ó intramurales < 5-7 cm

En cuanto al tratamiento se recomienda que los miomas submucosos pequeños se traten por medio de miomectomía histeroscópica y aquellos que invaden el miometrio con miomectomía abdominal.

En conclusión las recomendaciones terapéuticas para las pacientes con abortos recurrentes y miomas uterinos son las mismas que para las pacientes con miomas en tratamiento de infertilidad

Adherencias intrauterinas

El aborto recurrente es una de las consecuencias de las adherencias intrauterinas, aunque las manifestaciones clínicas más frecuentes son trastornos menstruales e infertilidad.

Dado que el aborto se encuentra entre las indicaciones más frecuentes de LUI es posible que las adherencias se deban en primera instancia a este procedimiento debido a que se da una agresión grave del endometrio, disminuyendo el volumen intrauterino.

Se dice además que entre al 40 a 50% de las pacientes embarazadas con esta patología presentará aborto espontáneo y 25% parto prematuro.

En cuanto al tratamiento la primera opción es histeroscopia con lisis de las adherencias.

3.3.3 ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Implican la existencia de una respuesta inmunitaria dirigida contra una porción específica del huésped; las asociadas al aborto recurrente son determinadas enfermedades autoinmunitarias clásicas: Síndrome antifosfolípídico y LES .

Síndrome antifosfolípídico

Se define como un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de carga negativa y aquellas proteínas adheridas a los mismos.

Esto nos va a llevar a diversos efectos sistémicos:

- Estados protrombóticos
- Activa células endoteliales
- ↑ actividad plaquetaria
- Activación complemento
- Pérdidas gestacionales recurrentes

Según la sociedad americana de medicina reproductiva es el causante del 8-42% de los casos de aborto recurrente.

Estos autoanticuerpos además perjudican el embarazo ya que tienen los siguientes efectos a nivel del trofoblasto y de los vasos maternos:

- Inhibición:
 - Diferenciación vellosidades citotrofoblasto
 - Invasión decidua por parte del trofoblasto
- Activación mecanismos inflamatorios y apoptosis Sincitiotrofoblasto
- Disminución anexina V la cual es una proteína antitrombótica fijadora de fosfolípidos, sobre la superficie del trofoblasto y del endotelio. Por lo cual no es sorprendente encontrar una vasculopatía de las arteriolas espirales y en los casos graves un infarto placentario.

Tratamiento

Se habla de 3 pilares en el tratamiento:

1. Heparina: pueden ser usadas tanto la no fraccionada como la de bajo peso molecular, sin embargo se ha relacionado la de bajo peso molecular con menos efectos adversos como trombocitopenia y osteopenia
2. Aspirina: a dosis de entre 75-85 mg/ día.
3. Prednisona: que previamente era utilizada, sin embargo en estudios recientes se recomienda no utilizarla por presentar mayor riesgo de diabetes e hipertensión gestacional.
4. La pauta combinada heparina y aspirina es la recomendación, mejora la tasa de nacidos vivos sin embargo no elimina el elevado riesgo de complicaciones obstétricas como parto prematuro, RPMO, RCIU, preeclampsia etc.

3.3.4 ENFERMEDADES ALLOINMUNITARIAS

En teoría un embarazo normal requiere el conocimiento y la respuesta inmunitaria de la madre a los antígenos paternos presentes en los tejidos del embrión, de manera que una anomalía en la respuesta aloinmunitaria materna puede ser un factor predisponente o causante de abortos. Los mecanismos propuestos son:

1. Producción materna de anticuerpos citotóxicos
2. Incapacidad materna producir anticuerpos neutralizantes
3. Regulación anómala por citoquinas → mecanismos inmunitarios

1. Producción materna de anticuerpos citotóxicos

- Específicamente lo que se producen son anticuerpos linfocitotóxicos que van a actuar contra linfocitos de origen paterno y además estos van a aumentar su actividad a nivel decidual.
- Esta teoría ha sido un poco controversial debido a que también se han documentado estos anticuerpos en parejas fértiles .

2. Incapacidad materna producir anticuerpos neutralizantes

- La incapacidad de la madre para reconocer y responder a los antígenos fetales mediante la producción de factores neutralizantes, probablemente anticuerpos, esto deja al embrión expuesto a un rechazo letal mediado por la inmunidad celular; esto se explica probablemente a que la madre y el padre son demasiado parecidos desde el punto de vista antigénico, específicamente antígenos leucocitarios humanos del complejo de histocompatibilidad(HLA).
 - La mejor prueba de que la semejanza de los HLA predispone al aborto recurrente procede de un estudio realizado secta religiosa Huteritas, donde ellos se reproducen únicamente entre ellos y se documentó que la tasa de abortos es mucho más frecuente en esa población.

3. Regulación anómala por citoquinas de los mecanismos inmunitarios

- La idea de que un embarazo satisfactorio requiere algún tipo de supresión inmunitaria materna sigue siendo una de las teorías más aceptadas. Esta propone una regulación anómala de las funciones inmunitarias locales en la interfase maternofetal como causa de aborto recurrente.
- Mientras que la mayoría de las mujeres con embarazos normales parecen tener un predominio de las respuesta inmunitaria de los linfocitos colaboradores T2 contra antígenos indefinidos del trofoblasto, algunas mujeres con abortos recurrentes muestran una respuesta inflamatoria de los linfocitos T1 que pueden ser nocivos para el embrión implantado

Tratamiento

El tratamiento de estas pacientes es a base de inmunoestimuladores e inmunosupresivos, sin embargo los estudios actuales no recomiendan su uso debido a que no se han documentado beneficios.

3.3.5 TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

En el embarazo normal se produce una hipercoagulabilidad por una elevada concentración de los factores V, VII, VIII, X y del fibrinógeno , asociado a una disminución proteína S,

una mayor resistencia a la proteína C activada, concentraciones altas de inhibidores de la activación del plasminógeno y mayor tendencia a la agregación plaquetaria, esto asociado a una predisposición hereditaria a trombosis, cuando tenemos alguna trombofilia podría llevarnos a disminución del flujo utero placentario, trombosis placentaria y aborto.

Las 3 trombofilias hereditarias más relacionadas con aborto recurrente son:

1. Factor V Leiden que es una resistencia de la proteína C
2. Mutación del gen de la protrombina
3. Carencia de la proteína S

Las trombofilias como causa de aborto recurrente ha sido un tema bastante controversial, mientras hay estudios que apoyan su relación, otros más bien no documentan relación alguna.

Estudio 2011, realizado en Portugal, donde se evaluaron 100 pacientes con antecedente aborto recurrente y 100 pacientes sanas con embarazos normales a término, en ambos grupos no hubo diferencia en la prevalencia de Factor V Leyden o de la mutación del gen de la protrombina.

Mientras que en una publicación del American Journald GO 2004, en una revisión de 7 estudios concluyeron una fuerte asociación entre la mutación del gen de protrombina y los abortos recurrentes.

3.3.6 FACTORES ENDOCRINOS

Los factores endocrinos son una causa relativamente infrecuente de aborto recurrente. Los trastornos que aumentan el riesgo de aborto son:

1. Enfermedades tiroideas: el riesgo de aborto es mayor en aquellas pacientes con un hipotiroidismo no corregido ya sea clínico o subclínico. Antes se consideraba que la enfermedad leve o subclínica carecía de consecuencias clínicas importantes; sin embargo en diversos estudios de mujeres hipotiroideas la incidencia de aborto en las mujeres tratadas y con índices tiroideos normales era sumamente baja pero aumentaba notablemente en aquellas con concentraciones elevadas de la TSH independientemente si se trataba de un hipotiroidismo subclínico no tratado como aquellas con síntomas evidentes pero xon tratamiento ineficiente
2. La diabetes descompensada: las mujeres diabéticas con buen control metabólico no tienen más probabilidades de sufrir abortos que las no diabéticas. En las mujeres con aborto recurrente, la determinación de la glicemia y de la hemglobina glicosilada está

indicada en presencia de diabetes diagnosticada o sospechada, de lo contrario no está justificada.

3. Síndrome de ovario poliquístico: el aumento observado del aumento de los abortos espontáneos en estas pacientes es debido a la hiperinsulinemia y a la hiperactividad de los inhibidores de la activación del plasminógeno . La metformina es un sensibilizador a la insulina que induce la ovulación en estas pacientes y disminuye la actividad de los PAI. Este es el mejor tratamiento para inducir la ovulación en este grupo de pacientes independientemente del desenlace de cualquier embarazo anterior pero sobre todo cuando hay antecedente de aborto recurrente.
4. La deficiencia de la fase lútea: existe bastante evidencia científica de que el éxito del embarazo en sus primeras etapas depende del apoyo progestacional que ofrece el cuerpo lúteo hasta aproximadamente 7 a 9 semanas de gestación.
5. Se clasifica en breve si la fase lútea es menor de 13 días en un ciclo sin concepción e insuficientes cuando los valores de progesterona sérica al inicio del embarazo son menores. En aquellas pacientes con fases lúteas breves la concentración de FSH es baja , por lo que el tratamiento con clomifeno puede corregir esta anomalía.

3.3.7 FACTORES INFECCIOSOS

En estudios recientes se ha documentado que el Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma Hominus, Listeria Monocytogenes, Gardnerella, Chlamydia, Cytomegalovirus, entre otros, se encuentran más frecuentes en cultivos vaginales y cervicales de pacientes con abortos espontáneos sin embargo en la actualidad la literatura más reciente es controversial, por lo cual en pacientes con aborto recurrente no esta indicado el tamizaje infeccioso de rutina en estas pacientes ni tampoco la aplicación de antibioticoterapia empírica.

3.3.8 FACTOR MASCULINO

Se han identificado 2 causas principales en este factor:

1. Aneuploidías espermatozoides
2. Fragmentación del ADN

En el estudio de estas parejas no se manda de rutina el espermograma debido a que ningún parámetro de este examen es predictivo de aborto recurrente.

3.3.9 FACTORES AMBIENTALES

El tabaco, alcohol y cafeína han sido implicados como predisponentes de aborto espontáneo, además los 3 son dosis dependiente.

Cigarrillo

El cigarrillo es dosis dependiente, tiene efectos adversos a partir de 10 cigarrillos/ día. Se ha relacionado con efectos vasoconstrictores y antimetabólicos, producidos principalmente por nicotina, CO₂ y cianuro.

Alcohol

Es Dosis dependiente y sus efectos adversos se empiezan a observar a partir de 3 bebidas x semana, si embargo su umbral de seguridad se desconoce.

Cafeína

Es dosis dependiente, sus efectos adversos se empiezan a observar a partir de 3 tazas de café/ día. Esta cantidad aumenta en casi dos veces el riesgo de sufrir un aborto

Otras sustancias relacionadas con aborto espontáneo son los gases anestésicos, el perclorileno y los metales pesados como el mercurio y el plomo. Importante recalcarles a las pacientes que los programas de ejercicios no aumentan el riesgo y que el reposo en cama no disminuye el riesgo de aborto recurrente.

3.3.10 FACTORES PSICOLÓGICOS

Está claro que los abortos y más aún cuando son recurrentes causan un impacto psicológico en las parejas afectadas. Estos tienden a generar angustia, depresión, ansiedad y sentimientos de pena y culpabilidad.

Una posible etiología psicológica ha sido sugerida en los abortos recurrentes. Han sido varios los estudios que han hecho esta relación, Por Ejemplo este estudio de Cohorte , donde se evaluaron 158 parejas con más de 3 abortos sin identificar además una causa clara , se dividieron en 2 grupos:

- Aquellas que recibieron citas obstétricas de rutina en el siguiente embarazo (42)
- Aquellas con una consulta de atención especializada, con psicólogos, psiquiatras y además se les realizó un ultrasonido semanal control además de darseles ciertas recomendaciones como: evitar trabajos extenuantes, viajes largos y relaciones sexuales .

Los resultados de este estudio fueron una tasa de nacidos vivos de 30% en el primer grupo mientras que en el segundo donde se les dio una consulta especializada la tasa fue del 85%.

3.3.11 ABORTO RECURRENTE IDIOPÁTICO

Incluso después de un estudio sistemático y minucioso más de la mitad de las mujeres con aborto recurrente carecen de factores predisponentes. Es importante hacerle énfasis a estas pacientes **que** con controles frecuentes, optimismo y apoyo emocional durante el I trimestre, van a lograr finalizar con un embarazo exitoso 70 – 75% de estas pacientes.

En estos casos se han propuesto 2 medidas terapéuticas: la progesterona y la aspirina, sin embargo en diversos estudios no se ha documentado la eficacia de ambas medidas.

3.4 REFERENCIAS

1. Surrey ES, Lietz AK. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome, *Fertil Steril* 75:405, 2011
2. Sbracia, M. Influence of histocompatibility antigens in recurrent spontaneous abortion couples and on their reproductive performance, *American Journal Reproductive Immunology*.
3. Scott, Jr. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000112. 2003
4. Kujovic, JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *AMJOG*. 2004.
5. ACOG. Antiphospholipid Syndrome. *ACOG Practice Bulletin*. No 132, DIC 2012.

6. Speroff,L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. Ed. Walters Kluwer, Espana, 2002, 7edición.
7. Callen,P. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 5th Edition. 2008. Elsevier.
8. ASRM.Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinión.Vol 98 No 5. November 2012

TEMA IV: FISIOLÓGÍA CONTRACTIBILIDAD UTERINA FÁRMACOS TOCOLÍTICOS/INDUCTORES

4.1 LABOR PARTO

La labor es un evento fisiológico que involucra una serie de cambios secuenciales en el miometrio, decidua y cervix. Es definida como un incremento en la actividad miometrial o más precisamente un cambio en el patrón de contractibilidad miometrial de contracturas irregulares(baja intensidad y frecuencia disminuida) a contracciones regulares(alta intensidad y mayor frecuencia), produciendo borramiento y dilatación del cervix. En la labor normal hay una relación tiempo dependiente entre los cambios bioquímicos en el tejido conectivo del

cervix que usualmente precede las contracciones y dilatación. Todos estos eventos además usualmente ocurren previo a la ruptura de las membranas. Por lo tanto la labor es un diagnóstico clínico, clásicamente definido por la triada de: contracciones uterinas dolorosas, dilatación y borramiento cervical progresivo y flujo sanguinolento. Mientras que su contraparte, dilatación cervical en ausencia de contracciones es mayoritariamente visto en el II trimestre de la gestación y es sugestivo de insuficiencia cervical. La labor de término se considera fisiológicamente como una depresión de las sustancias inhibitorias de la contractibilidad uterina, más que un proceso activo mediado por estimulantes uterinos. Como por ejemplo, cuando tenemos fibras de miometrio obtenidas de un útero quiescente al termino y lo exponemos a suero fisiológico este se contraerá vigorosa y espontaneamente sin adicionarle algún estímulo o uterorónico.

4.2 FASES FISIOLÓGICAS DE LA ACTIVIDAD MIOMETRIAL

La regulación de la actividad uterina durante embarazo puede ser dividida en 4 fases:

1. Fase 0 ó quiescente
2. Fase 1 ó activación
3. Fase 2 ó estimulación
4. Fase 3 ó involución

Fase 0: quiescente

Esta es la fase durante la cual permanece el útero mayoritariamente durante el embarazo y se mantiene en ese estado quiescente gracias a varios inhibidores, relacionados principalmente con: progesterona, prostaciclina, relaxina, hormona paratiroidea, óxido nítrico, calcitonina y péptido intestinal vasoactivo, entre otras.

Fase 1: Activación miometrial

Conforme el término se acerca, el útero se empieza a activar en respuesta a las uterotropinas, como el estrógeno.

Un importante evento inicial en la fisiología de la contractibilidad uterina para activar una labor de parto es la expresión de un grupo de proteínas denominadas: proteínas asociadas a la contracción, las cuales son las encargadas de inducir contracciones rítmicas efectivas.

1.Promotoras contractibilidad miocito

Se verán involucradas lo que son la actina y la miosina, las cuales al interactuar entre sí nos determinarán la contractibilidad del miocito. Para que esta interacción ocurra, en primera instancia la actina debe ser convertida de una forma globular a una filamentosa. Posteriormente esta actina se adjunta al citoesqueleto celular permitiendo cierto estiramiento.

La miosina es activada cuando sufre una fosforilación por la cadena ligera miosina kinasa (esta enzima es activada por la calmodulina y por el aumento del calcio intracelular). Una vez que se da la despolarización de la membrana celular del miocito, se da un aumento del calcio intracelular por medio de la entrada del mismo al miocito, a través de una activación de los canales de calcio voltaje dependientes y también por liberación de los depósitos intracelulares de calcio específicamente del retículo sarcoplásmico. Todos estos procesos nos llevan a una adecuada interacción miosina-actina y posteriormente a contracciones.

2. Proteínas ↑ exitabilidad miocito

Son todas aquellas conformadas por la bomba de Na/K, canales K y canales de Ca, con el objetivo de mantener una actividad eléctrica en el miometrio con potenciales de reposo normales que van de -65 a -80 mV. Cuando se requiere generar una contracción a término, se va a generar un potencial de acción de +12 a +25 mV despolarizando la célula esto gracias al rápido desplazamiento de iones, principalmente el calcio, por estos canales.

La frecuencia de las contracciones se correlaciona con la frecuencia de los potenciales de acción, también la fuerza de las contracciones correlaciona con el número de picos del potencial de acción y la duración de la contracción se correlaciona con la duración del potencial del acción.

De hecho durante el embarazo el patrón de actividad eléctrica en el miometrio cambia de picos irregulares a regulares y durante la labor vamos a tener un incremento en la frecuencia, amplitud y duración de los potenciales de acción. La intensidad de la contracción se mide en mm/Hg y esta va a variar dependiendo del estadio de la labor, por ejemplo al inicio de labor vamos a tener una intensidad entre 25- 30 mm/Hg y este se incrementa a 60- 65 mm/Hg durante la fase activa. Diversos factores influyen en la intensidad uterina estos son: paridad, condiciones cervicales, oxitocina exógena y analgesia, principalmente la epidural. Por ejemplo las labores más rápidas que ocurren en las multíparas cuando las comparamos con las nulíparas es principalmente a una reducción en la resistencia de el piso pélvico y no a presiones uterinas incrementadas.

Proteínas promueven conectividad intracelular

Durante la labor el miometrio uterino pasa de ser un tejido de baja conectividad entre los miocitos a uno de conectividad extensa. Estas conexiones fisiológicas ocurren por canales o poros formados a partir de multímeros de la conexina 43 y por liberación paracrina de prostaglandina F-2alfa- y calcio. Estas conexiones van a permitir que la despolarización de los miocitos individuales sean pasadas a los miocitos vecinos creando un efecto en dómimo generándonos despolarización y contracción de amplias áreas del útero.

Fase 2: Estimuladora

En esta fase, el útero activado puede ser estimulado para contraerse gracias a la acción de agonistas uterotónicos como oxitocina y prostaglandinas E2 y F2 alfa.

Fase 3: involución

Corresponde a la involución del útero postparto y es mediada principalmente por la oxitocina.

Vías de activación miometrial

Dentro de todos los procesos que nos pueden generar la activación miometrial que vimos anteriormente tenemos:

1. Contribución fetal

Conforme se va acercando el término, hay un incremento de las concentraciones tanto placentarias como fetales de CRH, que nos van a desencadenar una intensa esteroidogénesis a nivel de la glándula adrenal fetal, específicamente la dehidroepiandrosterona (DHEA) se empieza a sintetizar en cantidades abundantes en la zona fetal y esta se va a metabolizar rápidamente en la placenta formando estrógeno, sin embargo también se empieza a sintetizar mayor cantidad de cortisol fetal que a nivel pulmonar nos va a incrementar la producción de proteínas surfactantes, las cuales cuando llegan al líquido amniótico activan macrófagos que desencadenan un proceso inflamatorio en las membranas fetales, cervix y miometrio; ya se ha demostrado que este proceso inflamatorio es uno de los elementos que desencadenan la labor.

2. Activación membranas

La producción surfactante, fosfolípidos, citoquinas inflamatorias, cortisol y CRH en líquido amniótico incrementan la actividad ciclooxigenasa y la síntesis prostaglandina E2, que finalmente nos van a llevar a inflamación del amnios.

3. Reblandecimiento cervical

El inicio de la labor se ha asociado con la presencia de un infiltrado inflamatorio dentro del cervix que provoca la liberación de metaloproteasas que degradan el colágeno, modificando la estructura del cervix. Durante este proceso la unión entre las membranas fetales y la decidua se rompe y se libera la fibronectina que cuando la logramos documentar en fluidos cervicales es un predictor clínico de un parto inminente.

4. Supresión progesterona

Curiosamente durante la labor los niveles de progesterona circulante no disminuyen, lo que ocurre es una supresión fisiológica de la progesterona. Esto se ha relacionado principalmente con los diversos tipos de receptor de progesterona, de hecho el que se transcribe con mayor frecuencia durante la gestación es el receptor B y el A y C en menor número. Este receptor B es el que activa todas las funciones de la progesterona sin embargo el receptor A y C carecen

de un dominio activación –N- terminal funcionando como antagonistas del receptor de progesterona B. Durante la labor los receptores de progesterona predominantes serán los A y C, llevándonos a una disminución del efecto quiescente del útero.

4.3 INDICACIONES TOCOLISIS

La ACOG ha manifestado que todas aquellas intervenciones dirigidas para reducir la probabilidad de parto deben de ser reservadas para pacientes con labores prematuras a una edad gestacional en la cual un retraso nos aportara un beneficio en el recién nacido.

Dado que el efecto de la terapia tocolítica es por no más de 48 horas, es lo que se recomienda en la actualidad y dentro de sus objetivos tenemos:

1. Cumplir esquema esteroideal
2. Proveer tiempo y transporte seguro a la madre para que el feto sea atendido en una adecuada unidad neonatología
3. Prolongar el embarazo cuando hayan condiciones autolimitadas que puedan causar la labor como pielonefritis, cirugías abdominales, entre otras.

4.4 FÁRMACOS INHIBIDORES CONTRACTIBILIDAD UTERINA

4.4.1 PROGESTERONA

Las preparaciones usualmente utilizadas son:

1. Caproato-17 alfa hidroxiprogesterona : es un progestágeno sintético con mínima actividad androgénica. Se administra usualmente intramuscular, con dosis que van desde 25 mg hasta 1000 mg por semana, a partir de la semana 16. En febrero 2011, la FDA aprueba el uso de Makena que es a base de caproato de hidroxiprogesterona, consiste en aplicar dosis IM de 250 mg cada semana hasta la semana 37.

2. Progesterona vaginal: la progesterona natural usualmente es administrada vaginalmente a dosis de 90 a 400 mg a partir de la semana 18. También podemos utilizar progesterona micrinizada con óvulos de 100 mg/ día; otra alternativa es el gel vaginal al 8% con 90 gramos de progesterona micronizada. Esta vía de administración tiene la ventaja que evita el primer paso por el hígado llevando mayor disponibilidad del fármaco al útero.

3. Progesterona oral: consiste en la aplicación diaria de progesterona micronizada natural con dosis de 100 mgc/12h.

Mecanismo acción: a pesar de que el mecanismo de acción de cómo la progesterona mantiene un útero quiescente con el objetivo de prevenir el parto prematuro no es claro, en el año 2010 se da la primera publicación del posible mecanismo, este consiste en que la progesterona inhibe la expresión de 2 genes encargados de la síntesis de las proteínas asociadas a la contracción que vimos anteriormente, estos genes son la conexina 43(CNX43)

que codifica una mayor cantidad de proteínas uniones gap que ayudan a sincronizar la actividad contráctil y el otro gen del receptor de oxitocina (OXTR), que determina la respuesta de las células miometriales a la oxitocina, esta inhibición la realiza gracias al aumento en los niveles de 2 proteínas pertenecientes a la familia de las micro-ARN-200, como lo son el ZEB1 y ZEB2.

En una publicación todavía más reciente, de marzo del 2013 del AJOG, exponen además que la progesterona vaginal incrementa la expresión de la defensina 1 a nivel de la barrera epitelial del cervix y la vagina, evitando que esta barrera se rompa aportándonos mayor protección en caso de un proceso infeccioso.

Indicaciones

Se ha demostrado que en las siguientes circunstancias al utilizar progesterona disminuiríamos la probabilidad de parto pretermo:

- Embarazo único actual
 - Antecedente parto pretérmino anterior
 - Longitud cervical normal
- Embarazo único actual
 - Sin antecedente parto pretérmino anterior
 - Cervix corto < 20 mm
- Embarazo gemelar actual
 - Sin antecedentes parto pretérmino
 - Cervix corto

Esta última condición es controversial debido a que aunque el ACOG en estas circunstancias no recomienda el tratamiento con progestinas, hay evidencia sustancial de que la progesterona vaginal reduce la morbilidad neonatal.

Efectos adversos progesterona

Los efectos adversos de la progesterona varían principalmente según la vía de administración, siendo los más frecuentes: tumefacción, dolor en el sitio de punción en aquellos casos que utilizamos caproato de hidroxiprogesterona, náuseas, diarrea, cefalea, intolerancia a los carbohidratos, hipertensión, depresión, tromboembolismo, irritación vaginal, en el caso de los gels, entre otros. Por lo tanto las contraindicaciones son: antecedente trombosis, falla hepática, tumores hepáticos, cáncer de mama e hipertensión arterial entre otros.

Uno de los estudios más recientes que relaciona el uso de progesterona con diabetes materna, fue el realizado en el año 2009 en Cleveland, donde se comparó 110 mujeres que estaban utilizando caproato de hidroxiprogesterona vrs 330 que no la utilizaban. Ambos grupos tenían distribuciones étnicas similares, la conclusión fue que estas pacientes que utilizaron caproato de hidroxiprogesterona presentaron una frecuencia de DG del 23% vrs un 11% .

4.4.2 FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA

Inhibidores no selectivos ciclooxigenada

Indometacina

De esta familia de fármacos es el más descrito en la literatura para inhibición de la actividad miometrial, se ha utilizado desde el año 1974 para esta función se inicia con una dosis de carga de 50 a 100 mg orales o rectales y posteriormente se mantiene a 25 mg c/6 horas. El feto va a manejar 50% de las concentraciones maternas.

Sulindaco

También ha sido descrito como fármaco tocolítico a dosis de 200 mg c/12h VO x 4 días

Inhibidores selectivos de la COX 2

Se ha encontrado que los inhibidores selectivos de la COX 2 también son eficaces como tocolíticos. Los descritos son:

Celecoxib

Se recomiendan dosis de 100 mg C/12h VO.

Mecanismo de acción: la ciclooxigenasa es la enzima responsable de la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas, las cuales son cruciales en la labor. Estas prostaglandinas nos harán más eficaces las uniones gap miometriales y nos aumentarán el calcio intracelular por medio de la salida del mismo del sarcolema. Tenemos 2 isoformas de la ciclooxigenasa la 1 y la 2, la 1 se sintetiza durante todo el embarazo mientras que la 2 aumenta en la decidua y el miometrio durante la labor pretermino y de termino. Estos fármacos disminuyen la producción de prostaglandinas al competir con el ácido araquidónico por la ciclooxigenasa 1 y 2 que al unirse a ella la inhibe.

Otro mecanismo de acción por el cual estos fármacos actúan como tocolíticos es por medio de la inhibición de la proteína NFκB, la cual participa en la síntesis de los genes para la COX-2 e interleuquinas participantes en la labor de parto prematura como lo son la IL-8 y la IL-1 beta

Eficacia

La indometacina es el tocolítico más comúnmente usado de estos fármacos. En este estudio randomizado canadiense donde se evaluaron pacientes con fases latentes de labor parto pretermino se concluyó que aquellas pacientes que utilizaron indometacina lograron prolongar el embarazo en más de 48 horas en un 81% de los casos mientras que aquellas sin fármacos en apenas un 56%.

Efectos adversos maternos

En cuanto a los efectos adversos maternos de los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa tenemos principalmente síntomas gastrointestinales como náuseas, diarrea y gastritis que ocurre en un 4% de los casos y menos frecuente aún disfunción plaquetaria. En cuanto a los inhibidores de la COX 2 estos tienen mucho menos efectos gastrointestinales .

Efectos adversos fetales

Anomalías cerebrales: las más descritas han sido la hemorragia intraventricular, secundario a la disfunción plaquetaria que produce la indometacina y la leucomalacia periventricular, sin embargo estas anomalías son bastante controversiales debido a que también se han descrito efectos protectores de este fármaco a nivel cerebral principalmente a nivel de la circulación fetal.

Anomalías renales: uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes de este fármaco como productor de efectos adversos fetales es gracias a la disminución de la actividad plasmática de la renina inhibiendo el sistema renina-angiotensina- aldosterona; también la indometacina es un potente vasoconstrictor de los vasos fetales, incluyendo los vasos renales fetales, esto nos disminuirá el flujo sanguíneo renal y nos llevará a insuficiencia renal.

El oligohidramnios es una de las complicaciones más frecuentes del uso prolongado de la indometacina, debido a una disminución de la producción de orina fetal secundaria a esta disminución del flujo. A pesar de todo se sabe que esto es transitorio y reversible.

Constricción del ductus arterioso: la 2ª complicación más frecuente, después del oligohidramnios. La incidencia de la constricción del ductus arterioso ronda del 28 al 50% con mayor riesgo si se da después de las 31 semanas o en un esquema terapéutico más prolongado. Se empieza a observar este efecto con la indometacina a las 4 horas de la primera dosis y con el sulindaco hasta las 24 horas y usualmente es mucho más leve. También se ha descrito regurgitación tricuspídea, la cual es transitoria y reversible. Otro efecto adverso en el neonato cuando se da indometacina preparto después de la semana 34 es persistencia de este ductus, debido a que la indometacina en el periodo postnatal retrasa este cierre .

Enterocolitis necrotizante: se ha descrito junto con la perforación intestinal en algunos estudios principalmente en productos menores de 1500 gramos y donde la indometacina se dio por más de 48 horas , sin embargo también es controversial debido a que más bien otros autores han contradicho esto.

Complicaciones respiratorias: se ha asociado a síndrome de distrés respiratorio y displasia broncopulmonar debido a que la indometacina estimula mediadores proinflamatorios en el pulmón e inhibe la producción de factor surfactante. Sin embargo también estos efectos son controversiales dado que hay estudios que no apoyan estos efectos.

A pesar de toda esta controversia la indometacina en todos los meta análisis publicados hasta el momento concluyen que esta no aumenta la mortalidad perinatal.

4.4.3 FÁRMACOS CALCIO ANTAGONISTAS

Nifedipina

Actualmente la evidencia sugiere que la nifedipina utilizado como tocolítico es seguro, muy tolerado y fácil de administrar. Es por es esto que es el que se recomienda en la actualidad, de hecho el ACOG recomienda una dosis de carga de 30 mg seguida de 10- 20 mg cada 4-6 horas con una dosis máxima por día de 180 mg.

Mecanismo de acción

Los bloqueadores de los canales de calcio específicamente la nifedipina, pertenece a la familia de las dihidropiridinas, directamente bloquean la entrada de iones de calcio a través de la inhibición de los canales L de la membrana celular. También inhiben la liberación de calcio intracelular del retículo sarcoplásmico y fomentan a su vez la salida de calcio celular, todo esto nos va a llevar a una inhibición de la cadena ligera miosina kinasa.

Eficacia

La eficacia de la nifedipina es unicamente por 48 horas y eso se demostró en el siguiente estudio randomizado publicado en enero del presente año. Fueron parte del estudio 406 mujeres que en un inicio fueron tratadas con nifedipina con el objetivo de detener la labor de parto y que cumplieron esteroides y posterior a esto se dividieron en 2 grupos, aquellas que siguieron recibiendo nifedipina(201) y aquellas que se les suspendió y recibieron placebo(205). El objetivo del estudio fue en primera instancia determinar si el seguir con nifedipina por más de 48 horas nos disminuía la mortalidad perinatal por causas como enfermedad pulmonar, sepsis neonatal, leucomalacia entre otros y el segundo objetivo era determinar la edad gestacional al nacimiento, cuantos fetos requirieron ventilación, etc y se compararon los valores en ambos grupos. Se concluyó que no habían diferencias significativas en la mortalidad perinatal en ambos grupos y que tanto la edad gestacional como el peso y otras complicaciones en el neonato no tenía diferencias significativas.

Efectos adversos

Dentro de los efectos adversos maternos tenemos; hipotensión y cefalea que son los efectos adversos maternos más frecuentes, además de náuseas, enrojecimiento cutáneo, vértigo,

palpitaciones, hipotensión, supresión de la contractibilidad del ventrículo izquierdo, principalmente cuando se usa concomitantemente con el sulfato de magnesio y aumento de las transaminasas hepáticas. Es por esto que este fármaco está contraindicado en aquellas pacientes que hagan hipersensibilidad al fármaco, lesiones cardíacas precarga dependiente, como por ejemplo la insuficiencia aórtica y debemos de ser cuidadosos en aquellos casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

En cuanto a efectos fetales a pesar que la nifedipina atravieza la barrera placentaria, no se ha demostrado en la actualidad efectos adversos.

Fármacos agonistas del receptor beta

Los más estudiados han sido la terbutalina y la ritodrina. En los estados unidos aunque la FDA aprueba únicamente a la ritodrina como fármaco de esta familia como tocolítico actualmente ya ni siquiera está disponible por sus efectos adversos, por lo que el beta agonista más utilizado en ese país es la terbutalina a dosis de 0,25 mg SC c/4 horas. En cuanto al salbutamol en la literatura hay escasos estudios por no decir nulos, en cuanto a su uso como tocolítico

Mecanismo de acción

Estos fármacos estimulan la activación de la enzima adenil-ciclasa en la membrana celular, aumentando la producción de AMP cíclico. El aumento de AMPc produce la vasodilatación y relajación del músculo liso. El aumento de cAMP puede disminuir el calcio intracelular, mejorando la salida de calcio de las células musculares lisas y la prevención de la entrada de calcio transmembrana. El AMP cíclico puede inactivar la miosina quinasa, lo que reduce la fosforilación de la miosina, provocando relajación del músculo liso.

Efectos adversos maternos

Los efectos adversos de los fármacos beta miméticos son comunes y diversos gracias a la abundancia de estos en todo el cuerpo. Recordemos que la activación de los receptores beta-1 son los responsables de los efectos cardíacos mientras que los beta-2 median la relajación del músculo liso, producción hepática de glucosa y liberación de insulina de las células beta pancreáticas.

Los efectos adversos maternos más frecuentes son: taquicardia, palpitaciones, temblor, cefalea, congestión nasal, náuseas, vómitos, hiperkalemia, estos efectos usualmente son leves y limitados, pero las complicaciones cardiopulmonares y metabólicas sí pueden llegar a ser más serias.

Complicaciones cardiopulmonares: estos fármacos pueden producir un descenso de entre 5 a 10 mm/hg de la presión diastólica además de una vasodilatación periférica extensa que en caso de hemorragia que nos cause hipovolemia, la respuesta no será la adecuada. También se han descrito arritmias sintomáticas, isquemia e infartos miocárdicos, extrasístoles

ventriculares, Acfas y edema agudo de pulmón. Es por esto que en las pacientes utilizando esta terapia y con dolor torácico y con frecuencias maternas mayores de 130 debemos de suspender inmediatamente el tratamiento y realizar un electrocardiograma.

Complicaciones metabólicas: producen también hiperglicemia e hipokalemia.

Efectos adversos fetales y neonatales: los descritos han sido taquicardia fetal y en el neonato, hipoglicemia, hipocalcemia e íleo paralítico.

Dado la gran facilidad y gran cantidad de efectos adversos serios estos fármacos han caído en desuso.

4.4.4 SULFATO MAGNESIO

Se ha estudiado desde hace más de 30 años como fármaco uteroinhibidor. En cuanto a su dosis es la misma utilizada para la preeclampsia, con dosis intravenosas de carga de 4-6 gramos a pasar en 2º minutos y luego una infusión continua de 2 gramos/ hora. También se ha descrito la efectividad del gluconato de magnesio VO como tocolítico por 48 horas para completar el esquema esteroideal a dosis de gramos/ día.

Mecanismo Acción

El sulfato de magnesio actúa compitiendo con el calcio tanto en la placa motora terminal y a nivel de los canales de calcio ubicados en la membrana celular. La contractibilidad miometrial es inhibida cuando se alcanzan niveles sanguíneos de 5 a 8 mg/dl.

Eficacia

Actualmente la eficacia del sulfato de magnesio como uteroinhibidor es bastante controversial, de hecho la mayoría de estudios han concluido que su efecto tocolítico es bastante débil.

Solo para citar un ejemplo este metaanálisis del 2009 donde se evaluaron 19 estudios randomizados, concluyeron que el sulfato de magnesio no reduce el parto en las primeras 48 horas, ni en los próximos 7 días.

Sin embargo a pesar de todos estos estudios el sulfato de magnesio se sigue utilizando por su familiaridad que tenemos con este fármaco así como por su seguridad relativa en cuanto a efectos adversos se trata principalmente cuando los comparamos con los beta miméticos.

Por su parte más bien en apoyo al sulfato de magnesio tenemos esta publicación, de la revista verde del 2009, consiste en un metanálisis de 13 estudios donde se logra corroborar que el sulfato de magnesio retrasa por al menos 48 horas la labor cuando se usa principalmente con altas dosis.

Efectos secundarios maternos

Dentro de los efectos secundarios maternos que se pueden presentar con el sulfato de magnesio tenemos: diaforesis, enrojecimiento, que son los síntomas más frecuentes, también tenemos, náuseas, vómitos, boca seca, visión borrosa, debilidad generalizada, entre otros. En algunas publicaciones se han reportado casos de dolor torácico y edema agudo de pulmón con una frecuencia similar a los beta miméticos. Debemos además de ser bastante cautos con la hipermagnesemia, probablemente secundaria a insuficiencia renal.

Efectos adversos fetales y neonatales

Dentro de los efectos fetales tenemos disminución de la frecuencia cardíaca fetal basal y de la variabilidad que no tienen ninguna relevancia clínica.

En cuanto a los neonatales, se ha evidenciado anomalías radiográficas en huesos de neonatos que fueron expuestos intraútero a sulfato de magnesio por más de 7 días, sin embargo son hallazgos transitorios.

Tampoco debemos de olvidar el efecto de neuroprotección que tiene este fármaco antes de las 32 semanas en labores de parto prematuro.

En cuanto a las contraindicaciones para estos fármacos tenemos, miastenia gravis, insuficiencia renal, compromiso cardíaco y defectos de conducción cardíacos esto debido al efecto anti-inotrópico que este fármaco posee.

4.4.5 ANTAGONISTAS RECEPTOR OXITOCINA

Estos fármacos son comúnmente utilizados en Europa, en los Estados Unidos y el resto de América son prácticamente inexistentes.

De hecho la FDA rechazó el uso de este fármaco en productos de menos de 28 semanas debido a que no se garantizaba seguridad en productos de menos de 28 semanas.

En cuanto a su eficacia ha sido un tema bastante controversial, dado que muchos estudios incluyendo esta revisión de Cochrane concluyeron que el efecto tocolítico del atosiban era inferior que el de los betamiméticos y el del placebo.

Respecto a efectos adversos maternos se han demostrado únicamente hipersensibilidad y reacción sitio de la punción, por lo que categorizan al atosiban como el uteroinhibidor con menos efectos adversos maternos, en cuanto a fetales no se han demostrado hasta el momento.

En un meta- análisis publicado por el British Medical Journal en Octubre del 2012, donde se evaluó la eficacia tocolítica de los diversos fármacos se concluyó que comparado con el placebo el fármaco que tenía mayor probabilidad de éxito de retrasar el parto por al menos 48 horas fue los inhibidores de la ciclooxigenasa, seguido del sulfato de magnesio, bloqueadores

de los canales de calcio, beta miméticos y por último con débil efecto tocolítico los antagonistas de la oxitocina.

4.5 FÁRMACOS ACTIVADORES CONTRACTIBILIDAD UTERINA

4.5.1 OXITOCINA

La oxitocina es probablemente el agente más frecuentemente utilizado para inducir la labor. La oxitocina sintética es química y fisiológicamente idéntica a la hormona que es liberada en la porción posterior de la hipófisis.

La oxitocina exógena producirá contracciones a partir de la semana 20 de gestación con mayor respuesta conforme avance la gestación y esto gracias al incremento de receptores de oxitocina. Se alcanzan concentraciones estables a los 40 minutos de iniciada la infusión.

Dosis

El Colegio americano recomienda 2 tipos de esquemas para inducir la labor:

1. Baja dosis: este inicia con una dosis inicial de 0,5-2 mU/min e incrementa la dosis 1-2 mU/min a intervalos de 15 a 40 minutos. Este esquema simula la liberación fisiológica materna de oxitocina. Está asociado a menor frecuencia de taquisistolias, con monitoreos categoría II
2. Altas dosis: se inicia con dosis de 6 mU/min e incrementa la dosis de 3-6 mU/min a intervalos de 15 a 40 minutos. Es el esquema que usualmente se utiliza para las conducciones y se ha asociado a labores más cortas y menos casos de corioamniotitis sin embargo se ha asociado a mayor cantidad de cesáreas por monitoreos categoría III.

La dosis máxima de oxitocina no se ha establecido, sin embargo la mayoría de protocolos no pasan de 42 mU/min.

4.5.2 PROSTAGLANDINAS

La administración de prostaglandinas causa ruptura del colágeno y un incremento en el contenido hídrico de el cervix. Estos cambios llevan a que el cervix madure y responda mucho mejor a la oxitocina posteriormente.

MISOPROSTOL

La ACOG y la OMS ante un cuello inmaduro recomienda dosis 25 mcg c/3-6 horas vv, aun que también describen dosis de 50 mcg c/ 6 horas vv, cuando con la dosis anterior no se logra un efecto deseado, sin embargo se ha asociado a mayor riesgo de taquisistolia.

También se ha descrito la vía oral de este fármaco, concluyendo que es efectiva con dosis de 50 mcg c/ 4 hora y la OMS recomienda 25 mcg c/ 2 horas la diferencia radica en que en la

vía oral el pico máximo farmacológico aparecerá más rápido y la concentración media del fármaco disminuirá más rápidamente.

Dinoprostona –PGE2

Hay 3 marcas comerciales de dinoprostona, disponibles para maduración cervical, el prepidil, cevidil y prostin E 2.

En cuanto al prostin E2 que es el que tenemos a nuestra disposición en nuestro país, la dosis recomendada es de 2mg VV C/6 horas, esto en el fornix posterior y además en caso de utilizar posteriormente oxitocina se recomienda que haga 6 a 12 horas de la última aplicación

Eficacia

En este meta-análisis del año 2010 de Cochrane se concluyó que:

- El misoprostol es el método convencional más efectivo para maduración cervical e inducción .
- Dosis 25 mcg c/4 horas tuvo los mismos riesgos de hiperestimulación uterina que el resto de métodos.

Efectos adversos prostaglandinas

Dentro de los efectos adversos más frecuentes, en un 10% de las pacientes se presentará diarrea con dolor abdominal, cefaleas entre 1-10%, y taquisistolias que pueden progresar a tetanias uterinas y la complicación más temida, la ruptura uterina que su probabilidad se puede incrementar a mayor edad gestacional, multiparidad o antecedente de cirugías previas.

4.6 Referencias

1. Roger Smith, M.B. Mechanims od didease.N Engl J Med 2007; 356:271-283.January 18, 2007DOI: 10.1056/NEJMr061360.
2. *King J, Flenady V, Cole S, Thornton S . Cyclooxygenase (COX)inhibitors inhibitors for treating preterm labour.Cochrane Database of systematic reviews 2005, issue 2.Art.No:CD001992.DOI*
3. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 2002 Sep;187(3):653-60.

4. Locatelli A, Vergani P, Bellini P, Strobelt N, Ghidini . Can a cyclo-oxygenase type-2 selective tocolytic agent avoid the fetal side effects of indomethacin?. BJOG. 2001 Mar;108(3):325-6.
5. Cromi A, et al. A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. Am J Obstet Gynecol. 2012 Aug;207(2):125.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2012.05.020. Epub 2012 Jun 1.
6. Cromi,A. A randomized trial of preinduction cervical ripening dinoprostona vaginal insert vrs doble- balloon catheter.AJOG. August 2012.
7. GJ Hofmeyr. Vaginal Misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst rev.2010.
8. Haas, D; et al. Tocolytic Therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ.2012
9. Elliot, John, et al. In defense of Magnesium Sulfate. ACOG.Vol113,NO6,June2009.
10. Combs,Andrew.vaginal progesterone or cerclage to prevent recurrent preterm birth. AJOG.January 2012.
11. Mercer,B,et al. Magnesium Sulfate for preterm labor and preterm birth.Metrohealth Medical Center, Cleveland. 2009.
12. Induction of labor.Practice bulletin No 107.American College of Obstetricians and Gynecologist.2009;114: 386-97.

TEMA V: MACROSOMÍA FETAL

5.1 DEFINICIONES MACROSOMÍA

Macrosomía es diagnosticada cuando hay un excesivo crecimiento fetal intrauterino y un peso al nacer que sobrepase el límite de 4000 ó 4500 gramos según la población estudiada. De hecho aproximadamente 10% de todos los neonatos tendrán un peso al nacer mayor de 4 gramos y el 1.5% pesarán más de 4500 gramos.

Para diabéticas independientemente si son pregestacionales o gestacionales y para embarazos de al menos 41 semanas la prevalencia es del 20%.

Se ha definido macrosomía como el crecimiento fetal por encima de cierto límite, de hecho en los países desarrollados se ha utilizado un peso fetal al nacimiento de 4500 gramos ó 10 libras. También se ha clasificado en grados, con el objetivo de categorizar cuales pacientes tienen mayor probabilidad de complicaciones durante el parto y neonatales.

Actualmente la ACOG la define como aquel peso fetal al nacimiento por encima de 4500 gramos independiente de la edad gestacional, esto debido a que a partir de este valor de corte la morbilidad materna y neonatal se empieza a aumentar rápidamente.

Estos límites del peso para definir macrosomía no son basados en estadísticas poblacionales específicas, donde si se utilizan percentilos específicos para categorizar el peso fetal normal

para la edad gestacional, esto cuando se encuentran entre el percentilo 10 y 90, por lo tanto percentilos por encima de 90 para la edad gestacional nos diagnostican macrosomía fetal.

Aunque también hay otros investigadores que utilizan percentilos por encima del 95 ó incluso 97 , así también 2 desviaciones standard cuando se encuentran por encima de la media .

Por ejemplo la siguiente tabla muestra los percentilos 10 a 90 de peso al nacer normales para la población de los Estados Unidos. De hecho el uso de tablas para percentilos específicos por países es la recomendación actual para definir macrosomía dada la gran variabilidad entre las poblaciones.

Se han descrito 2 tipos de macrosomía, la tipo I constitucional o simétrica, representa el 70% de los casos de macrosomía y es el resultado de factores genéticos y no por un aporte inadecuado de nutrientes intrauterino. Biométricamente son fetos que presentan un aumento simétrico de los diversos segmentos corporales y el único problema potencial es evitar el trauma durante el parto. También tenemos la macrosomía tipo 2 o asimétrica que se da en un 30% de los casos, presenta anomalías metabólicas, tiene niveles elevados de factor de crecimiento insulinoide, insulina y leptina, es el feto clásicamente afectado por diabetes presentando organomegalia, circunferencia torácica y abdominal aumentada con circunferencia cefálica usualmente normal por lo que debe ser considerada una entidad patológica. Como resultado de la desproporción entre la cabeza y los hombros durante el parto estos fetos tienen mayor probabilidad de distocia de hombros, fractura de clavícula y lesión del plexo braquial. Importante además respecto a los asimétricos es que pueden llegar a tener consecuencias a largo plazo como obesidad, enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes tipo 2, por lo que este grupo de pacientes debería ser valorado desde la niñez empezando con medidas conductuales.

Además de lo anterior algunos otros factores que debemos de tomar en consideración son:

1. Los neonatos masculinos son ligeramente más pesados al nacer que las niñas
2. Debemos de tomar siempre en cuenta que las diferencias raciales y étnicas influyen en el peso al nacimiento
3. En las últimas décadas se han venido incrementando los pesos al nacer por lo que las viejas tablas se están volviendo obsoletas , obligándonos a actualizar las nuevas tablas. De hecho en esta revisión de Cochrane del 2008 se concluyó que el incremento en la frecuencia de macrosómicos de los últimos años se ha venido dando gracias al aumento de patologías maternas específicamente la obesidad y la diabetes tipo II.

5.2 FACTORES RIESGO MACROSOMÍA FETAL

La mayoría de los fetos macrosómicos son constitucionales ósea más que todo relacionado a etiología genética, importante respecto a estos que usualmente no requieren ninguna

intervención especial, es por esto que nuestros esfuerzos se tienen que enfocar en todas aquellos fetos que tienen crecimientos acelerados cuando cursan con alguno de los siguientes factores de riesgo:

- Obesidad
- Diabetes materna
- Excesiva ganancia peso
- Embarazo posttermino
- Feto masculino
- Multiparidad
- Etnia hispánica

A pesar de las múltiples causas el 40% de estos fetos macrosómicos no presentan factores de riesgo identificables al nacer.

- Obesidad: en un estudio retrospectivo reciente (Enero 2013), donde evaluó el efecto del sobrepeso y la obesidad materna pregestacional concluyó que las mujeres obesas tenían un riesgo de presentar un feto macrosómico en 12,7% mientras que aquellas obesas y diabetes gestacional una probabilidad del 23.3%. También en este estudio del American Journal del 2004 se concluyó que las pacientes con sobrepeso y obesas tenían un riesgo de 1,5 2.1 veces mayor que aquellas con índices de masa corporal normales.

Según el ministerio de Salud, en la última encuesta de nutrición realizada en Costa Rica señala que en el grupo de mujeres de 20 a 44 años de edad, la prevalencia de obesidad fue del 45,9%, un 11,3% más que en 1982, esto es importante destacarlo como causa del aumento de los casos de macrosomía fetal específicamente en nuestra población.

- Diabetes materna: la hiperglicemia materna nos genera hiperglicemia fetal, que agregado al aumento en los niveles sanguíneos maternos de lípidos y aminoácidos, provocan un excesivo crecimiento fetal mediado por la liberación de insulina y otras hormonas anabólicas a nivel de las células beta del páncreas, por lo tanto las pacientes con diabetes gestacional y tipo 1 /2 tienen un riesgo del 50% y 40% de presentar macrosomía fetal . De hecho una diabética tiene un riesgo de hasta 10 veces mayor de tener un feto de más de 4500 gramos cuando se compara con una paciente sana.
- Ganancia excesiva de peso embarazo: aunque el peso pregestacional es un factor predictor mucho más fiable que el peso ganado durante el embarazo, también es asociado con mayor probabilidad de macrosomía fetal, de hecho en este estudio de cohortes de 45 245 nacimientos de madres no diabéticas en California que ganaron mayor

peso que el recomendado según el índice de masa corporal que tenían al inicio del embarazo tuvieron hasta 3 veces más de probabilidad de tener un feto con macrosomía. También incrementos de peso por encima de 5 kg según lo recomendado nos aumentan hasta en un 30% el riesgo de macrosomía.

- Embarazo postérmino: la asociación que tiene esta circunstancia con la macrosomía es que bajo circunstancias normales a pesar de tener más de 41 semanas el feto continua su crecimiento dentro del útero y por ende ganando más peso. De hecho en este estudio publicado en el AJOG, realizado en 519 pacientes con edades gestacionales mayores de 41 semanas, se concluyó que el 23% tuvieron pesos fetales por encima de 4000 gramos y 4% por encima de 4500 gramos.

Síndromes fetales

- Síndrome Pallister-Killian

Se trata de un síndrome polimalformativo complejo infrecuente, caracterizado por dismorfia facial (defectos oculares como hipertelorismo, nariz pequeña) y siempre deberíamos de pensar en este síndrome cuando documentemos hernia diafragmática y extremidades cortas. Las personas con este síndrome suelen presentar un mosaicismo del isocromosoma 12p. El pronóstico es bastante malo.

- Síndrome Bechwith-Weidemann

Este síndrome se caracteriza por la triada clásica de macrosomía, onfalocele y macroglosia. En cuanto a su etiología la afección es esporádica en la mayoría de los casos de hecho el 75% de los casos tiene un cariotipo completamente normal. Dentro de las complicaciones la hiperplasia de las células pancreáticas puede afectar al 30-50% de los neonatos provocando hiperinsulinismo e hipoglicemia, que de no tratarse puede causar disfunción cerebral adicional en forma de crisis comiciales, retraso mental o fallecimiento; la macroglosia puede provocar complicaciones variables como dificultad para la alimentación y obstrucción de la vía aérea. En cuanto a pronóstico la mortalidad neonatal es de aproximadamente 21%, principalmente debido a insuficiencia cardiaca congestiva.

5.3 COMPLICACIONES MATERNAS

Las complicaciones maternas que están asociadas con el parto de un producto macrosómico son el resultado de una labor de parto prolongada y una elevada probabilidad de un parto operatorio por lo es más común que presenten: hemorragia e infección postparto, laceración del esfínter anal y doble riesgo de cesárea.

Las complicaciones fetales pueden ser: distocia de hombros, que en la población general ronda el 2,8%, mientras que en la paciente diabética independientemente del peso fetal es del 9% y para fetos con un peso fetal estimado mayor de 4000 y 4500 gramos es de 23% y 50%, respectivamente.

Además también tienen mayor probabilidad de parálisis de Erb que es un daño a nivel de C5 y C6 que forma parte del plexo braquial superior, su manifestación principal es pérdida de la movilización del brazo con o sin afectación del antebrazo y mano; de todos los fetos que sufren una distocia de hombros entre el 6-35% tendrá una parálisis de Erb, sin embargo la literatura describe que de todos los fetos que sufren una distocia de hombros la minoría terminará con esta complicación y de todos los que sufren esta lesión solo el 6.7% la presentarán permanentemente; también podemos encontrar fracturas de clavícula y húmero, encefalopatía hipóxico isquémica y en fetos con pesos entre 4500- 4999 g van a tener mayor probabilidad de morbilidad neonatal por causas como asfixia neonatal y aspiración de meconio y para aquellos superiores a 5000 gramos la tasa de mortalidad infantil se nos incrementa todavía más por todas las causas anteriores y al mayor riesgo de síndrome de muerte súbita infantil.

5.4 DIAGNÓSTICO MACROSOMÍA FETAL

Según el Colegio Americano los 3 métodos disponibles para para sospechar la macrosomía preparto incluyen: determinación de factores de riesgo materno, exploración clínica del tamaño del útero (altura uterina) y ultrasonido que es la modalidad estandar.

Altura uterina

Previo a la era del ultrasonido, el diagnóstico de macrosomía era netamente clínico por medio de la medición de la altura uterina, la cual tiene una sensibilidad 10-43% y un valor predictivo positivo de 28-53% esto para fetos con peso mayor de 4000g pero menores de 4500, por lo que su fiabilidad es bastante pobre en la población obstétrica general pero es bastante razonable realizarla en embarazos complicados con diabetes o prolongados por que nos mejora la sensibilidad hasta en un 61-86%. Además podemos tener una baja detección debido a situaciones fetales anómalas, oligohidramnios, obesidad materna e inexperiencia.

Detección ultrasonográfica de macrosomía

El peso fetal estimado se obtiene a partir de una ecuación que contiene diferentes variablesfetales obtenidas a partir de medidas bidimensionales donde la circunferencia abdominal, en general tiene mayor trascendencia en las fórmulas

Si se escogiera la mejor medida de biometría fetal para detectar macrosomía, la más confiable sería la circunferencia abdominal, por lo que la correcta toma de esta medida es sumamente importante. Debe ser tomada de la siguiente manera:

- Plano axial
- Los riñones no deben ser visualizados
- Si se deben observar:
 - Ambas costillas a ambos lados
 - Burbuja gástrica
 - Vena umbilical a nivel del seno portal
 -

La correcta medida la realizamos entre la superficie externa de la línea cutánea por medio de la circunferencia elíptica automática ó por medio del promedio de las medidas perpendiculares lineales abdominales(Diámetro abdominal anteroposterior y diámetro abdominal transversal, de las 2 se dice que la circunferencia elíptica es la más exacta. Debemos de ser bastante cuidadosos en esta medida ya que si inclinamos mucho el transductor vamos a sobreestimar el valor real de la circunferencia abdominal.

Hay varias publicaciones respecto al valor de la circunferencia abdominal como predictor de macrosomía; esta es del presente año un estudio retrospectivo donde se evaluaron más de 900 pacientes, con embarazos únicos de término, que ingresaron en labor, posteriormente se clasificaron en 2 grupos aquellas con productos macrosómicos al nacimiento y el otro grupo que no presentó dicha condición. A todas las pacientes en las últimas 72 horas previas al parto se les realizó un ultrasonido y en todas aquellas pacientes que presentaron macrosomía se concluyó que la CA fue útil ante la sospecha de tal condición y que una medida por encima de 350 mm o más podía ayudar en sospechar riesgo de distocia de hombros y por lo tanto ser más cautos durante la labor. Además este valor de corte tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP Y VPN de 78%, 76%, 92% y 49% respectivamente como predictor de macrosomía fetal.

Fórmulas para estimar el peso fetal

En la valoración ultrasonográfica con el objetivo de calcular el peso fetal se miden múltiples parámetros biométricos que han sido incorporados en diferentes fórmulas. De hecho se han descrito más de 36 fórmulas para estimar el peso fetal y las que vienen incorporadas en la mayor parte de los equipos modernos son:

1. Shepard
2. Hadlock: que originalmente son 4 fórmulas, sin embargo la que utilizamos más es la tipo I que incluye la biometría usual utilizada: BDP/CC/CA/LF. tiene un porcentaje de error absoluto de 8,6% y cuando con esta fórmula obtenemos un PFE mayor de 4000 gramos al tener una circunferencia abdominal mayor de 36 cm el porcentaje de error se nos disminuye a 6.9% y si todavía esta circunferencia abdominal se encuentra por encima del percentilo 90 para la edad gestacional el porcentaje de error se nos bajará aún más a 4,2%

3.Merz: tiene la diferencia promedio más baja para fetos con PFE > 4000 gramos con porcentajes de error absolutos cercanos al 7% d

4.Hart: es relativamente nueva ya que fue postulada en el año 2010 en Alemania, incluye tanto lo que es la biometría fetal como el peso materno. En este estudio se comparó con 7 de las fórmulas más utilizadas para predecir macrosomía fetal y se obtuvo el porcentaje de error más bajo que fue de 3.6%

Siguiendo con la fórmula de Hart, en este estudio Aleman también del 2010, realizado en 350 fetos que pesaron al nacimiento más de 4000 gramos y se les realizó un ultrasonido 7 días antes de su nacimiento, se comparó la eficacia de las 36 diferentes fórmulas disponibles para predecir macrosomía vrs la nueva fórmula de Hart y se concluyó que el porcentaje error medio con esta formula fue cercano a 0% y el porcentaje error medio absoluto menor del 10% siendo la más eficaz hasta el momento sin embargo hubo una limitante y es que ninguna de las 36 formulas detectó los fetos macrosómicos de mas de 4500 al nacimiento en el ultrasonido previo a excepción de la fórmula de Hadlock IV.

Predicción ultrasonográfica de distocia de hombros en diabéticas

El exceso de depósito de glucógeno que aparece en la diabetes gestacional da lugar a un torso y contorno de mayor tamaño, con desarrollo de desproporción entre cuerpo y cabeza , aumentándonos el riesgo de distocia hombros. Es por esto que se han implementando diversas fórmulas con ayuda del ultrasonido para determinar el riesgo que tienen estas pacientes de presentar dicha complicación, por ejemplo este autor Cohen, determinó que si aplicáramos la fórmula circunferencia abdominal dividido entre 3.14 menos el Diametro biparietal, si el valor obtenido era mayor 2,6 la probabilidad de distocia de hombro era del 30% y si el valor obtenido era menor de 2,6 la probabilidad era de 0%, por lo que lo importante aquí es que el valor predictivo negativo parece ser más útil .

Medición tejido graso subcutáneo fetal

Otra herramienta diagnóstica ultrasonográfica que podemos utilizar es la medición indirecta del tejido graso fetal, este puede ser realizado en el húmero, hombro, femur ó abdomen. Se trata de una medición indirecta por que lo que realizamos es una medición del volumen fraccional de la extremidad. Podemos utilizar el método 4D ó 3D y a grosso modo esta medición nos ayudará a evaluar el estado nutricional del feto.

En lo que consiste esta técnica es en calcular el volumen circundante del 50% de la diáfisis del fémur ó del húmero. Aplicamos el 4D, elegimos la opción de volumen fraccional, colocamos ambos cursores al final de la diáfisis del femur, el programa del ultrasonido, nos va a definir el volumen parcial del 50% del femur. Automaticamente 5 cortes axiales equidistantes, nos aparecerán y posteriormente delimitaremos manualmente los bordes de tejido graso de los 5 cortes; finalmente el programa nos dará el valor del volumen fraccional del húmero ó femur según sea el caso. Finalmente correlacionamos el valor de ese volumen para la edad gestacional y si de encontrarse por encima del percentilo 95 es altamente

sugestivo de macrosomía al utilizarlo en conjunto con el peso fetal estimado por las tablas anteriores, mejorándonos la precisión.

En este estudio randomizado Inglés del 2011 donde participó Nicholaides, en 36 743 pacientes con embarazos únicos el objetivo fue determinar si la combinación de ciertas características maternas y la medida de marcadores usados en el tamizaje de aneuploidías entre las 11 y 13 semanas nos daban cierta predicción para macrosomía.

La conclusión fue que todas aquellas pacientes obesas, antecedente de macrosómicos y diabéticas tenían mayor riesgo, y en el grupo de las afectadas por macrosomía vrs las no afectadas, las del primer grupo tuvieron valores aumentados de B-hCG y PAPP-A y translucencia nucal aumentada también.

Algunos factores que nos pueden disminuir la exactitud del ultrasonido son:

- Cortes subóptimos secundarios a oligoamnios
- Obesidad
- Embarazo múltiple
- Situación fetal anómala
- Falta de experiencia del operador
- Equipos deteriorados
- Anomalías fetales
 - Gastrosquisis
 - Hidrocefalia

Manejo macrosómicos

Hay evidencia de sobra de que a mayor peso hay mayor probabilidad de que ocurra distocia de hombros y lesión per del plexo braquial. En base a esto se han propuesto cambios en el manejo que podrían atenuar los resultados adversos asociados a la macrosomía, estas recomendaciones son:

- Cesárea electiva: cuando el feto alcanza cierto peso
- Inducción parto: para evitar no solo partos traumáticos sino también el número de cesáreas que ocurren por el crecimiento continuo del feto
- expectante

Cesárea electiva

Algunos autores han elegido la cesárea electiva para fetos que alcanzan un peso macrosómico aunque en la actualidad no hay consenso de que peso debería ser tomado en cuenta. Por ejemplo algunos autores hablan de 4500 gramos mientras el Colegio Americano recomienda 5000 gramos y aunque las complicaciones neonatales son más frecuentes a mayor peso al nacer, principalmente después de los 4000 gramos, estos ocurren en la minoría de la población.

En este estudio retrospectivo publicado en el AJOG en el año 2000, donde el objetivo fue determinar si la cesárea electiva para fetos con sospecha de macrosomía por encima de 4500 gramos, tenía algún impacto en la incidencia de lesión del plexo braquial. En 4 años se valoraron 16 416 partos, de los cuales 133 fetos presentaron macrosomía. Presentaron lesión del plexo braquial 3 macrosómicos y 14 de los no macrosómicos. Su conclusión fue que la realización de la cesárea electiva en casos de sospecha de macrosomía fetal tenía un efecto insignificante en la incidencia de lesión del plexo braquial.

Por otra parte este autor en su publicación del AJOG titulada “ Cesárea electiva profiláctica para casos de macrosomía sospechada por ultrasonido un negocio fraudulento”, se emiten ciertas estadísticas respecto a los beneficios(que el principal sería disminuir la probabilidad de lesiones del plexo braquial) y costos de esta medida y dentro de lo que destaca tenemos:

- Cuando se utiliza como límite 4500 gramos de peso fetal estimado en pacientes sanas , se necesitan realizar 3695 cesáreas para prevenir un caso de lesión plexo braquial a un costo 8.7 millones de dólares.
- Cuando se utiliza un límite de 4000 gramos peso fetal estimado en pacientes sanas , se necesitan realizar 2345 cesáreas a un costo de 4.9 millones de dólares para prevenir un caso de lesión del plexo braquial.
- En pacientes diabéticas con pesos fetales estimados mayores de 4500 se necesitaran 443 cesáreas a un costo de 930 mil dólares para prevenir un caso de lesión del plexo braquial y en aquellas también diabéticas pero con pesos entre el rango de 4000 y 4500 gramos se necesitaron 489 cesáreas a un costo de 880 mil dólares para prevenir un solo caso.

Su conclusión fue que en la paciente no diabética con pesos fetales por encima de 4000 g la cesárea electiva no apartaba ningún beneficio mientras que aunque en la diabética la sensibilidad era discretamente mejor, tampoco se justificaba la cesárea electiva. Por lo que en ningún grupo se demostró ningún beneficio significativo. Mas bien se propone que como el parto vaginal operatorio aumenta la probabilidad de parálisis de Erb se evite en la medida de lo posible el uso de forceps en estas pacientes y que más bien los ginecólogos nos preparemos más en como manejar una distocia de hombros.

Inducción del parto vrs manejo expectante

En una revisión del año 2000 de Cochrane donde compararon estudios retrospectivos en pacientes no diabéticas con sospecha de macrosomía fetal que se les dio inducción del parto

vrs manejo expectante, se concluyó que la inducción de la labor para fetos con sospecha de macrosomía de madres no diabéticas no redujo el riesgo de cesárea, parto instrumentando ni tampoco la morbilidad neonatal.

En esta revisión sistemática del año 2002, donde comparó el manejo expectante vrs inducción de la labor de parto en 29 estudios que incluyó 3571 pacientes con sospecha de macrosomía, 2700 fueron sometidas a manejo expectante mientras que 1051 a inducción de la labor de parto, la conclusión fue el primer grupo tuvo una menor incidencia de cesáreas y más partos vaginales espontáneos, mientras el segundo grupo donde la tasa de cesáreas se vio aumentada.

Sin embargo en esta publicación todavía más reciente del año 2012 del British Journal, donde el objetivo era determinar si la inducción de la labor a las 39 semanas en todas aquellas pacientes disminuía las tasas de cesárea, consistió en un estudio retrospectivo donde analizó 132 112 primigestas en los que se sospechó macrosomía por ultrasonido con pesos en promedio de 4000 gramos +/- 125 g y la cual se confirmó al nacimiento; se dividieron en 2 grupos: el primero en el que se les realizó una inducción del parto a las 39 semanas y el segundo donde se les dio manejo expectante, tomando en cuenta que por cada semana que pasaba aumentaban los fetos 200 gramos. Se comparó la tasa de cesárea de ambos grupos y estos fueron los resultados: para el primer grupo de inducción a las 39 semanas la frecuencia de cesáreas fue de 35.2% mientras que para el grupo que se le dio manejo expectante se realizó una cesárea en el 40.9% de las pacientes. Por lo que la conclusión del estudio fue que en pacientes con productos macrosómicos el inducirlas a las 39 semanas nos disminuía la tasa de cesáreas.

Situaciones específicas

Macrosomía: mujeres diabéticas

Tanto la diabetes gestacional como la diabetes pregestacional son factores de riesgo independientes para parto traumático y múltiples estudios han demostrado que estas condiciones incrementan el riesgo de lesión neonatal, como vimos anteriormente el riesgo de distocia de hombros esta hasta 5 veces aumentado, de hecho estos autores concluyeron que los fetos de pacientes diabéticas tienen mayor riesgo de distocia de hombros independientemente del peso mientras sean de término.

Lo que permanece controversial es el límite óptimo de peso estimado para programar una cesárea electiva; por ejemplo el mismo autor de la publicación pasada, recomienda realizar cesárea electiva cuando se alcanza un peso fetal estimado de 4000 gramos, sin embargo

Langer posteriormente recomienda que el límite sea de 4250 gramos por que fue a partir de este valor de corte que se dieron la mayor parte de los casos de distocia de hombros y actualmente el Colegio Americano recomienda indicar cesárea electiva en aquellas pacientes diabéticas cuando hay un peso fetal de 4250 gramos.

En cuanto a la inducción de la labor en pacientes diabéticas con productos macrosómicos actualmente hay escasa información por lo que se recomienda que esta sea evitada, reservándola para otras causas obstétricas

Macrosomía: cesárea previa

En una paciente con cesárea previa y con un feto actual macrosómico, en caso de valorar una labor de parto deberíamos cuestionarnos 2 preguntas:

1. Hay altas probabilidades de lograr un parto vaginal exitoso
2. Probabilidad de ruptura uterina es baja

En esta publicación del AJOG de 12 años de investigación donde estudio de 2749 pacientes que cursaban su segundo embarazo, teniendo como antecedente durante su primer embarazo una cesárea, se clasificaron en aquellas a las que se les dio prueba de parto con fetos por encima de los 4000 gramos y aquellas con menos de 4000; en el primer grupo la tasa de cesáreas fue del 40% mientras que en segundo fue del 29% y en cuanto a la tasa de ruptura uterina fue del 1.6% y 1% respectivamente. La conclusión del estudio fue que la inducción de la labor en pacientes con este perfil y fetos con más de 4000 gramos se podía considerar dado su probabilidad de éxito de parto vaginal de hasta un 60%, sin embargo recomendaron ser sumamente cautelosos con fetos con peso por encima de 4250 gramos dado que la ruptura uterina se dió en 2,4% de los pacientes, osea casi el doble.

Antecedente de distocia de hombros

En pacientes con antecedente de distocia de hombros, en diversos estudios se han reportado incidencias que van desde 1% hasta 16%, es por esto que en estas pacientes que tienen este antecedente y además lesión del plexo braquial fetal se recomienda cesárea electiva en todos los embarazos subsiguientes.

ULTRASONIDO: DAÑO O BENEFICIO

En este análisis del AJOG sobre una revisión que se realizó en el 2012, donde el objetivo fue determinar el impacto en la vía de parto de 1 ultrasonido en el mes previo al parto. Consistió en 2329 pacientes no diabéticas de las cuales el primer grupo estuvo conformado por

pacientes que se les realizó un us en el mes previo al parto y el otro grupo en el que no se les realizó.

Comparando ambos grupos ambos presentaron pesos fetales al nacimiento similares, en el grupo 1 el control privado fue más frecuente, además de mayor cantidad (15,6% o sea un 50% más de probabilidades de terminar en cesárea vrs un 10% del primer grupo) por causas como labor de parto estacionada y monitoreos no tranquilizantes, esto nos sugiere que el conocimiento del peso fetal estimado por parte del médico contribuye a que este se incline a buscar una indicación para cesárea ó hasta a bajar el límite de corte de la macrosomía. También en el primer hubo una menor asistencia al parto por parte del personal, que al tener una adecuada se harelacionado con una reducción en la tasa de cesáreas de hasta el 50%. Por lo tanto la conclusión de este estudio es si a más información contemos es realmente beneficioso o más bien nos pueda llevar a intervenciones innecesarias.

5.6 CONCLUSIÓN

En cuanto al mejor manejo de la macrosomía en esto la diversa literatura si es unánime y consiste en la prevención de la misma identificando aquellas pacientes con factores de riesgo y evitando o atenuando la causa subyacente.

5.7 REFERENCIAS

1. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(2)
2. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of Prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36(1):56-62.
3. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):964-8.
4. PADILLA- VARGAS, Gioconda, ROSELLO- ARAYA, Marlene, GUZMAN PADILLA, Sonia *et al.* Percepción de la obesidad en adultos costarricenses. *Acta méd. costarric*, sep. 2006, vol.48, no.3, p.129-130. ISSN 0001-6002
5. Hedderson MM, Weiss NS, Sacks DA, Pettitt DJ, Selby JV, Quesenberry CP, Ferrara A. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol.* 2006 Nov

6. Pollack RN, Hauer-Pollack G, Divon MY. Macrosomia in postdates pregnancies: the accuracy of routine ultrasonographic screening. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jul;167(1):7-11.
7. Chaabane K, Trigui K, Louati D, Kebaili S, Gassara H, Dammak A, Amouri H, Guerhazi M. Antenatal macrosomia prediction using sonographic fetal abdominal circumference in South Tunisia. *Pan Afr Med J.* 2013
8. Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J, Voigt M, Schild RL. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):42-7. doi: 10.1002/uog.7493. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Feb
9. Hart NC, Hilbert A, Meurer B, Schrauder M, Schmid M, Siemer J, Voigt M, Schild RL. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):42-7. doi: 10.1002/uog.7493. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Feb
10. Cohen B, Penning S, Major C, Ansley D, Porto M, Garite T. Sonographic prediction of shoulder dystocia in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol.* 1996 Jul;88(1):10-3.
11. Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, Gonçalves LF, Romero R. Fractional limb volume--a soft tissue parameter of fetal body composition: validation, technical considerations and normal ranges during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Apr
12. Poon LC, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-47. doi: 10.1159/000318565. Epub 2010 Aug 27
13. Gonen R, Bader D, Ajami M. Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Nov
14. Rouse DJ, Owen J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography--A Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Aug;
15. Irion O, Boulvain M. Induction of labour for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000
16. Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM. Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov

17. Cheng YW, Sparks TN, Laros RK Jr, Nicholson JM, Caughey AB. Impending macrosomia: will induction of labour modify the risk of caesarean delivery? BJOG. 2012 Mar;119(4):402-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03248.x. Epub 2012 Jan 18.
18. Caughey AB. Obstetric ultrasound for estimated fetal weight: is the information more harm than benefit? Am J Obstet Gynecol. 2012 Oct;207(4):239-40.
19. Cafici D, et al. Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal. Ediciones Journal 2003.

TEMA VI PLACENTA NORMAL Y ANORMAL

6.1 PLACENTA HISTORIA

La placenta es un órgano fascinante pero con frecuencia ignorado como el principal soporte del feto en desarrollo.

En el año 1982, en el libro "Enfermedades y Deformidades fetales" Ballantyne escribió: "un feto enfermo sin placenta es una pieza imperfecta y una descripción de una malformación fetal. Durante la vida intrauterina, el feto, las membranas, el cordón y la placenta forman un conjunto orgánico y la enfermedad de cualquier parte debe producir una reacción y afectar a las demás".

Es por esto que se debe animar a quienes realizan ultrasonidos obstétricos a estudiar esta interesante estructura y crucial por que se puede encontrar una patología placentaria significativa, con frecuencia antes de que esté afectado el feto.

6.2 EMBRIOLOGÍA

División cigoto

Una vez que empieza la división del cigoto y este se conforma ya de 2 células, empieza a sufrir una serie de divisiones mitóticas, incrementando el número de células y disminuyendo su tamaño con cada división, estas células son las que conocemos como blastómeros. La

etapa de 2 células es alcanzado a las 30 horas después de la fecundación, las 4 células se alcanzan a las 40 horas, y la etapa de 16 células o la más conocida mórula a los 4 días.

Formación del blastocisto

Al poco tiempo que penetró la mórula en el útero, al 4 día después de la fecundación, entre los blastómeros centrales de la misma aparece un espacio lleno de líquido que se denomina cavidad del blastocisto o blastocele. Este líquido pasa a través de la zona pelúcida desde la cavidad uterina para formar estos espacios. A medida que aumenta el líquido en la cavidad del blastocisto, los blastómeros se separan en 2 partes:

1. Trofoblasto: es una capa delgada de células externas, que forma la parte embrionaria de la placenta.
2. Masa de células internas: que corresponden a un grupo de blastómeros que se localizan en el centro, que originan el embrión, también llamado el embrioblasto.

A los 8 días de la fecundación el blastocisto se fija en el epitelio endometrial, por lo general cerca de su masa celular interna. Cuando se fija en este epitelio, rápidamente comienza a proliferar el trofoblasto y se diferencia en dos capas de manera gradual:

1. Una interna, el citotrofoblasto
2. Una masa externa, el sincitiotrofoblasto

Acontecimientos Día 9

Hasta aquí el blastocisto se implanta más profundo en el endometrio y inicia la etapa lacunar donde aparecen vacuolas en el sincitiotrofoblasto, se fusionan y forman las lagunas trofoblásticas.

Acontecimientos día 11 y 12

Para estos momentos el blastocisto se ha implantado completamente en el estroma endometrial. El trofoblasto es caracterizado por los espacios lacunares en el sincitiotrofoblasto que forman una red vascular, esto principalmente evidenciado en el polo embrionario.

A su vez las células del sincitiotrofoblasto penetra cada vez más en el estroma y erosiona la línea endotelial de los capilares maternos; estos capilares los cuales están congestivos y dilatados son llamados sinusoides. Estos sinusoides se vuelven continuos con los espacios lacunares, provocando que la entrada de sangre materna en estos espacios.

Con la persistencia del trofoblasto erosionando cada vez más los sinusoides, el flujo sanguíneo materno, empieza a fluir por el sistema trofoblástico, estableciendo lo que conocemos como circulación utero-placentaria.

A su vez también, aparece una nueva población de células entre la superficie interna del citotrofoblasto y la superficie externa de la cavidad exocelómica, estas son derivadas del saco de Yolk y corresponderían al mesodermo extraembrionario. Este mesodermo extraembrionario a su vez va a formar una cavidad en su interior que se va a ir agrandando con el objetivo de formar la cavidad coriónica

Acontecimientos Día 13

Se inicia la formación de las vellocidades primarias las cuales son células del citotrofoblasto que proliferan localmente y penetran dentro del sincitiotrofoblasto, formando columnas celulares.

También se forma la placa coriónica a partir del revestimiento del mesodermo extraembrionario en el citotrofoblasto.

Acontecimientos de la semana 3

Vellocidad secundaria: Para principios de la 3 semana, las células del mesodermo penetran en el interior de las vellocidades primarias y crecen hacia la decidua, formando esta estructura .

Vellocidad terciaria

Para el final de la 3 semana las células mesodérmicas en el interior de la vellosidad, empiezan a diferenciarse dentro de vasos de pequeño calibre, formando el sistema veloso capilar. En este punto la vellosidad es conocida como terciaria ó vellosidad placentaria definitiva. Básicamente estas se constituyen cuando se ven vasos sanguíneos en ellas.

Posterior al desarrollo de las vellosidades terciarias los capilares de estas vellosidades se fusionan para formar redes arteriocapilares, que posteriormente se unen al corazón embrionario a través de vasos ubicados en la placa coriónica y tallo de conexión. Hacia el final de la 3 semana, comienza a fluir sangre del embrión a través de los capilares en las vellosidades coriónicas de manera muy lenta.

El oxígeno y los nutrientes de la sangre materna en el espacio intervaloso se difunden por las paredes de las vellocidades y pasan a la sangre del embrión mientras que su vez el dióxido de carbono y los productos de desecho se difunden por la sangre de los capilares fetales a través de las paredes de las vellosidades hacia la sangre materna.

Al mismo tiempo proliferan células del citotrofoblasto de las vellosidades coriónicas y se extienden a través de la capa sincitiotrofoblástica para formar la concha citotrofoblástica que rodea gradualmente el saco coriónico y lo fija en el endometrio .

Acontecimientos semana 8

En esta semana aparecen:

Corion frondoso: las vellosidades orientadas hacia la decidua.

Corion liso: vellosidades que están hacia la cavidad endometrial y forman una superficie lisa.

Flujo sanguíneo materno verdadero

Este aparece hasta la semana 12 de gestación; antes de ese momento se produce flujo de plasma (no de sangre) en el espacio intervelloso.

Se produce circulación uteroplacentaria cuando las arterias espiraladas uterinas se transforman dado la invasión trofoblástica en arteriolas uteroplacentarias flácidas y dilatadas, lo que crea un flujo sanguíneo de baja presión y baja impedancia hacia el espacio intervelloso, estableciéndose de esta forma un reservorio adecuado de oxígeno y nutrientes para el soporte del feto en las primeras fases del desarrollo.

En conjunto hay disminución de la resistencia al flujo sanguíneo en la circulación uterina desde las primeras fases de la gestación hasta el término en las gestaciones normales.

6.3 ECOGRAFÍA PLACENTARIA NORMAL

La evaluación ecográfica de la placenta empieza con su localización. En el ultrasonido la placenta se puede ver a partir de las 10 semanas en forma de un engrosamiento de reborde hiperecogénico de tejido alrededor del saco gestacional.

A las 12-13 semanas ya se observa flujo sanguíneo intervelloso, mediante el doppler; entre las 14- 15 semanas la placenta está bien establecida y se puede observar finalmente hipoeecogénica llamativa, el complejo retroplacentario, formado por la decidua, el miometrio y los vasos uterinos

Tamaño- Forma Placenta

Se puede utilizar la ecografía para evaluar el tamaño, grosor y aspecto ecográfico de la placenta. Como la placenta es el principal órgano fetal su tamaño con frecuencia es un reflejo de la salud y tamaño del feto. La placenta de término normal mide 15- 20 cm diámetro con un volumen de 400- 600 ml .

Aunque hay un amplio intervalo, el crecimiento del grosor placentario es de aproximadamente 1 mm por semana de gestación o sea como regla general la placenta debe tener un grosor en milímetros aproximadamente igual a la edad gestacional en semanas.

Se ha descrito otro parámetro , el volumen de la placenta en el II trimestre, el cual es un factor predictivo de resultado fetal anormal, aun que el método de medición es complejo y no se ha adoptado de forma generalizada.

6.4 ANOMALÍAS PLACENTARIAS

6.4.1 Placenta Circunvalada

Es una alteración de la morfología placentaria, caracterizada por unión de las membranas a la placenta lejos del borde placentario, entre este y el cordón. Desde el punto de vista ultrasonográfico se observará un engrosamiento y arrollamiento de las membranas corioamnióticas en la zona periférica y se dividirán en :

- Completa: cuando abarca el 100% de la circunferencia placentaria . La relevancia clínica de este tipo de placentación es que las pacientes tienen mayor riesgo de hemorragia, bajo peso al nacer, RCIU, polihidramnios y DPP, entre otros
- Parcial: solo una porción. Cursando estos embarazos sin complicaciones.

6.4.2 Lóbulo succenturiado o accesorio

Ocurre en el 5% de los embarazos; macroscopicamente se observa como una masa diferenciada y separada de tejido placentario, sin tejido interpuesto reconocible. Además se ha asociado a complicaciones como: infarto placentario, inserción velamentosa del cordón umbilical y la más grave de todas la vasa previa , que es cuando los vasos umbilicales que vascularizan el lóbulo succenturiado atraviezan el orificio cervical interno.

6.4.3 Calcificaciones Placentarias

Se sabe que la placenta, durante su proceso de maduración puede calcificarse, siendo un signo ultrasonográfico de envejecimiento.

Se han elaborado diversos sistemas para clasificar la placenta durante la vida intrauterina de acuerdo a los cambios madurativos entre ellos las calcificaciones. De hecho en el año 1979 Grannum describe el proceso de maduración placentaria mediante una clasificación de 4 grados según los cambios hallados en:

1. Placa corial
2. Placa basal
3. Sustancia

Este autor evaluó 129 pacientes las que clasificó en alguno de los 4 grados descritos y concluyó que el grado de maduración placentario según las características anteriores tenía una relación inversamente proporcional con la relación lecitina esfingomielina, por ejemplo en aquellas con placenta grado I esta relación iba a estar por encima de 2 en 68% mientras que

aquellas con grados placentarios grado III iba a tener esa relación por encima de 2 en el 100% de los casos. Aun que este y otros estudios fueron prometedores, posteriormente se demostró que los hallazgos ultrasonográficos de maduración placentaria no permitían predecir de forma fiable la maduración pulmonar fetal. En consecuencia otorgarle grados a la placenta tiene escasa utilidad clínica.

6.4.4 Lesiones quísticas y focales placentarias

Las lesiones quísticas o hipoecoicas son alteraciones placentarias frecuentes ,usualmente ocurren después de la semana 25 de la gestación en aproximadamente 20 a 25% de las gestaciones y se observan como zonas hipoecóicas pequeñas. Relacionadas principalmente con depósitos perivillosos de fibrina en la periferia de la placa. Cuando reúnen todas estas condiciones se dice que no tienen importancia clínica.

Imagen de hallazgo casual de pequeñas zonas hipoecoicas dentro de la placenta en una gestación no complicada en el III trimestre.

Sin embargo cuando ocurren temprano en la gestación ó son numerosas y grandes puede que haya patología de por medio,específicamente:

- Trombo intervilloso
- Quistes septales deciduales

6.4.5 Trombo intervilloso

_Son bastante frecuentes, describiéndose una incidencia del 30-40%. Consisten en sangre materna coagulada a nivel del espacio intervilloso y van a piezaana estar rodeados de vellosidades comprimidas o infartas.Usualmente miden 1 - 2 cms.

6.4.6 Quistes septales deciduales

Se han descrito hasta en un 20% de las gestaciones y se deben a degeneración de las células deciduales dentro de los tabiques que se extienden desde el suelo de la decidua y dan soporte a la placenta produciendo cavidades llenas de líquido fibrinoso homogéneo.

Alteraciones vasculares

6.4.7 Infarto placentario

Se debe a una zona local de necrosis isquémica de las vellosidades, debido a una interrupción de la vascularización materna, la mayoría de las veces en la periferia de la placenta.

Dentro de sus etiologías principalmente relacionado a una oclusión trombótica de alguna arteria utero- placentaria y con menor frecuencia a un hematoma retroplacentario que aleja a la placenta de su vascularización.

Macroscopicamente se observarán como zonas de infarto de aspecto triangular, con la base de este triángulo a nivel de la placa basal .

Se ha asociado a gestaciones postérmino, hipertensión materna y síndrome antifosfolipídico.

Diagnóstico

La mayor parte de los casos de infarto placentario no se detectan fácilmente por ultrasonido por que son isoecoicos con el tejido placentario adyacente, salvo que haya hemorragia asociada, en cuyo caso la cronicidad de la hemorragia influirá en la ecogenia. En casos infrecuentes se puede ver un infarto placentario agudo, como una región ligeramente hiperecoica, además estos casos son pequeños usualmente afectan a menos del 5% de la placenta y no son significativos desde el punto de vista clínico. Sin embargo cuando hay afección de más del 30% de la placenta hay una fuerte asociación con : hipertensión inducida por el embarazo, RCIU, parto pretérmino e incluso muerte fetal.

Infarto piso placentario

Un proceso distinto y diferenciado que si tiene consecuencias clínicas y que se puede diagnosticar por ultrasonido, es el infarto del piso placentario.

Es bastante raro, sin embargo es importante desde el punto de vista clínico por que se asocia a un riesgo fetal elevado y se ha descrito que reaparece en gestaciones posteriores.

Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por depósito masivo de fibrina en la placa basal de la placenta que engloba a las vellosidades que se hacen avasculares y necróticas.

Macroscopicamente vamos a ver una placenta con una superficie materna amarillenta que representa el exceso de fibrina.

Es este deterioro de la perfusión del espacio intervelloso el que causa un aumento en la morbimortalidad fetal.

De hecho aunque se han descrito pocos estudios referentes a esta patología el American Journal publicó un artículo titulado “ La asociación del infarto del piso placentario con resultados perinatales adversos”, donde se evaluaron 60 casos de pacientes con esta patología y se concluyó que el 40% de los casos finalizó en muerte fetal, 58.3% parto prematuro y el 54.2% RCIU.

Diagnóstico ultrasonográfico del infarto placentario

Al ultrasonido lo que vamos a observar son zonas hiperecoicas que corresponden a infarto, predominantemente a lo largo de la superficie materna, aunque se extienden a través de la mayor parte del tejido placentario. También se han descrito zonas hipoeoicas intercaladas de dimensiones variables y un marcado engrosamiento placentario

Hematomas placentarios

Es útil tener en consideración, la localización, etiología, aspecto ecográfico y las consecuencias clínicas cuando se encuentra una acumulación de sangre en relación con la placenta.

6.4.8 TROMBOSIS SUBCORIÓICA MASIVA

Es bastante infrecuente, con una incidencia del 0,05%. Se debe a un trombo de gran tamaño que separa el corion del tejido veloso. Esto puede dar lugar a una protuberancia voluminosa que eleva y distorsiona la superficie fetal de la placenta. Se ha asociado a parto pretérmino y aborto espontáneo probablemente por alteración de la circulación venosa uteroplacentaria.

En el ultrasonido aparece como una zona hipoeoica o quística a lo largo de la superficie fetal de la placenta.

6.4.9 Hematoma marginal

Tiene una incidencia del 2% y es un hematoma que aparece en el borde lateral de la placenta. Aparece la mayoría de las veces cuando la placenta está implantada en la zona inferior del útero o en el segmento uterino inferior y probablemente se debe a la ruptura de las venas uteroplacentarias. Se ha asociado a aborto espontáneo y parto pretérmino aunque generalmente tiene poca importancia clínica.

6.4.10 Hematomas retroplacentarios

Los hematomas retroplacentarios que se pueden manifestar como la situación clínica de desprendimiento prematuro de la placenta, tienen consecuencias clínicas más importantes. Tienen una incidencia del 5% y se dan por una ruptura de una arteriola decidual con hemorragia que separa la placa basal de la placenta de la pared uterina, esta lesión con frecuencia produce necrosis de la placa basal e infarto veloso.

Se ha asociado a preeclampsia, obstrucción del drenaje venoso de la placenta, abuso de cocaína, tabaquismo, anticuerpos anticardiolipina, traumatismo cerrado y corioamnioitis.

La importancia clínica de estas hemorragias se relaciona con la edad gestacional, al inicio de la hemorragia y con su tamaño, como cabría esperar, los hematomas de menor tamaño tienen mayores consecuencias en las gestaciones tempranas, menores de 20 semanas, mientras que los hematomas grandes, que pueden producir un infarto significativo de las vellosidades, deben producir una separación entre la placenta y el miometrio de más del 30-40% de la placenta para que tenga implicaciones clínicas.

Como dijimos anteriormente cuando se visualiza la placenta se debe observar el complejo retroplacentario hipoecoico, formado por los vasos uteroplacentarios, principalmente venas y el miometrio y que mide de 1 a 2 cm de grosor, cuando esta región es más gruesa se debe tener en cuenta la posibilidad de hematoma retroplacentario, contracción focal del miometrio o leiomioma.

6.4.11 Desprendimiento Prematuro Placenta

Tiene una incidencia de 0,5- 1% y es una de las principales causas de mortalidad perinatal, siendo responsable del 15 al 20% de las muertes perinatales. Se caracteriza por ser una hemorragia espontánea detrás de la placenta o en el interior de la misma, con separación prematura entre la placenta con implantación normal y el útero. Si la hemorragia es extensa se puede producir shock cardiovascular y coagulación intravascular diseminada. Además se ha asociado a preeclampsia, traumatismo abdominal (principalmente cuando la placenta se encuentra anterior), abuso de cocaína y edad materna avanzada.

Desde el punto de vista ultrasonográfico un desprendimiento se puede manifestar ya sea por medio de un hematoma subcoriónico, retroplacentario ó preplacentario. De hecho en un estudio realizado por Nyberg en 58 pacientes que presentaron un DPP 86% de las mismas presentaron un hematoma de localización subcoriónico, 16% retroplacentarios y apenas el 3% preplacentarios. También los podemos clasificar según su extensión en pequeños, los cuales usualmente son intraplacentarios y clínicamente silentes, y los extensos o grandes, los cuales son muy evidentes y su clínica va a ser muy florida, con dolor abdominal súbito, hemorragia vaginal, sensibilidad uterina y con frecuencia hasta el inicio de la labor.

También podemos clasificar los desprendimientos según el tiempo de evolución del hematoma:

- Agudos, o sea entre 0 a 48 horas observándose un hematoma hiperecoico
- Subagudo, entre 1 a 2 semanas, tornándose hipoecoico
- Hematomas mayores 2 semanas que usualmente se ven anecoicos

Además otro aspecto a tomar en cuenta es que los hematomas tienden a hacerse más pequeños con la edad.

Los factores pronóstico más predictivos del resultado de la gestación son:

- Extensión del hematoma
- Volumen
- Localización

Es importante recordar que no todos los casos de desprendimiento se identifican como hemorragia en el US. Se ha descrito que el ultrasonido tiene una sensibilidad del 50% en detección de hemorragia.

Sin embargo en esta revisión del año 2006, se documentó que el ultrasonido detectó únicamente el 15% de los DPP, corroborado posteriormente en estudios patológicos.

6.4.12 Placenta Previa

Un hallazgo ecográfico frecuente es el diagnóstico temprano de placenta previa que parece que migra del orificio cervical interno durante la segunda mitad de la gestación. De hecho se ha utilizado el término migración placentaria, aun que este término es un poco confuso. En lugar de desplazarse se ha propuesto que la placenta es arrastrada hacia el fondo alejándose del orificio, debido a la elongación del útero con crecimiento diferencial principalmente en el segmento uterino inferior, a medida que avanza la gestación.

Además es la principal causa de sangrado en el II trimestre y su incidencia en los embarazos de término es de 0,5 a 1 %.

Aunque se ha asociado con una frecuencia mucho mayor en:

- Mujeres multíparas: esto debido a una deplección de la decidua normal en cada gestación sucesiva, lo que deja una decidua más escasa en el segmento uterino inferior para la implantación.
- Edad materna avanzada
- Antecedentes aborto previo o cesárea: la mayor incidencia en cesáreas previas se puede atribuir a la cicatriz del segmento uterino inferior que dificulta su crecimiento, por tanto la placenta no puede migrar y alejarse del orificio interno.

Se ha medido la velocidad de migración del borde placentario alejándose del orificio cervical, que puede producirse progresivamente durante el III trimestre y puede ser útil para predecir la posible vía de parto. Uno de los estudios pioneros de esta velocidad de migración placentaria fue realizado en el 2001 en Canada, donde se evaluaron 40 pacientes con placenta de implantación baja o sea entre 0 a 3 cm del OCI ó que sobrepasaban el mismo y el objetivo del estudio fue valorar la relación de la velocidad de migración placentaria durante el III trimestre y la eventual ruta de parto. Los resultados fueron que aquellas pacientes que tuvieron una velocidad de migración promedio menor de 0,3 mm por semana terminaron en

cesárea, mientras que aquellas con una velocidad de migración promedio de 5,4 mm / semana tuvieron un parto vaginal.

La terminología que se utiliza para describir los tipos de placenta previa es con frecuencia confusa y se conoce de forma variable. Callen describe la siguiente:

- Placenta previa completa: una porción de la placenta recubre por completo el OCI.

Imagen Dos ejemplos de placenta previa central completa en la ecografía transabdominal a finales del segundo trimestre. El tejido placentario recubre por completo el cuello uterino (flecha)

- Placenta previa parcial: la placenta recubre parcialmente el OCI, situación que en sentido estricto, solo se puede aplicar cuando el OCI está dilatado en cierto grado.

Imagen: el borde placentario inferior se extiende hasta el cuello uterino en dirección posterior

- Placenta marginal: el borde placentario se encuentra en el margen del OCI

Imagen : podemos observar el borde inferior de la placenta que invade el cuello uterino posterior, pero no llega al orificio cervical interno ni lo recubre

Placenta de implantación baja: se refiere a una placenta que se extiende hacia el segmento uterino inferior, habitualmente a más de 2 cm del OCI y que no lo recubre ni lo alcanza.

Algunas recomendaciones ultrasonográficas respecto al ultrasonido son las siguientes:

- Ausencia de contracción transitoria del miometrio ó SUI
- Vejiga vacía:

Dado que una vejiga materna muy distendida o una contracción transitoria puede simular una placenta previa verdadera.

Imagen de us transabdominal donde en la imagen superior se observa que la placenta anterior parece recubrir por completo el OCI, sin embargo no se tomó en cuenta que en ese momento la paciente tenía una contracción transitoria del miometrio. Una vez finalizada esta contracción, en la imagen inferior se aprecia un cuello de aspecto normal, sin datos de placenta previa.

La utilidad y fiabilidad del ultrasonido en la evaluación de la placenta previa han mejorado particularmente con el uso de las técnicas translabial o transperineal y la transvaginal.

Con la técnica transperineal, la paciente vacía la vejiga y se coloca en posición de litotomía, el transductor se coloca a nivel del introito vaginal y permite una visión detallada, exacta, rápida y bien tolerada del cuello uterino para determinar la longitud y la localización de la placenta en relación con el OCI. Además se ha preferido estas dos técnicas debido a que

ofrecen mejor resolución espacial y de contraste que el ultrasonido transabdominal, en el cual hay mayor cantidad de tejidos interpuestos .

Imagen de un Us transabdominal del cuello uterino en el III trimestre donde no se observan datos de PP, sin embargo en esta fase de la gestación y con el feto en presentación cefálica, la cabeza fetal limita y con frecuencia oscurece la visualización adecuada de la relación entre el cuello uterino y la placenta. En esta misma paciente se realizó una exploración transvaginal dirigida adicional que mostró la presencia de una placenta previa completa.

Y entre las 2 técnicas recomendadas la transperineal es superior q la transvaginal, tanto para el diagnóstico como para la exclusión de placenta previa, esto confirmado en este estudio canadiense donde se compararon las 3 técnicas habituales obteniendo la técnica transperineal, una sensibilidad 100% y especificidad 70%.

Las valoraciones para descartar placenta previa las podemos realizar a partir del II trimestre específicamente entre la semana 12 a 16, donde se dice que hay un riesgo del 5 % para placenta previa , cuando esta se extiende a más de 15 mm del OCI, esto publicado en este estudio Finlandes donde se evaluaron 6400 pacientes de las cuales a 156 se les diagnosticó esta condición y el 5% presentó placenta previa al llegar al término del embarazo, sin embargo también hay que tomar en cuenta el otro extremo y es que el 95% de las pacientes resolverán sin datos de placenta previa .

Con el objetivo de disminuir la tasa de falsos positivos, se recomienda la valoración ultrasonográfica entre las 18 y 23 semanas, donde una placenta que se extienda más de 15 mm sobre el OCI tiene un valor predictivo positivo para PP al término, cuando sobrepasa los 25 mm del OCI el VPP alcanza hasta un 40%. Esto publicado por el mismo autor del artículo pasado 1 año después , donde evaluó 3700 mujeres de las cuales 56 presentaron alguna de estas condiciones y llego a estas estadísticas. De hecho una conclusión de su estudio es que si las pacientes presentaban estas condiciones, se reexaminara a la paciente entre la semanas 26 a 30 con el objetivo de llegar a un diagnóstico definitivo si el borde placentario rebasaba OCI en más de 15 mm.

En conclusión la placenta de implantación baja, la placenta previa incompleta y la posible placenta previa son frecuentes en el II trimestre y solo una pequeña proporción persiste hasta finales del III trimestre.

6.4.13 Vasos previos

Los vasos previos son una situación infrecuente pero clínicamente importante, relacionada con la placenta previa en la que los vasos sanguíneos fetales están situados entre la parte fetal presentada y el cuello uterino. Los vasos fetales tienen su trayecto a través de las membranas sobre el cuello uterino y por debajo de la parte fetal presentada. Se produce cuando hay inserción velamentosa o membranosa del cordón o sea en las membranas y no en la placenta ó cuando los vasos umbilicales que tienen su trayecto entre la placenta u lóbulo succenturiado atraviesan el OCI dentro de las membranas coriónicas.

Además se demostró que una placenta de implantación baja en el II trimestre es un factor de riesgo significativo de vasos previos aún cuando la placenta de implantación baja se resuelva en el III trimestre.

Dentro de las consecuencias que pueden ocurrir tenemos hemorragia que nos lleva a exanguinación fetal, las cuales son devastadoras. En un estudio retrospectivo hecho en el 2004 en New Jersey, donde compararon la mortalidad perinatal en productos en los que se diagnosticó vasa previa postnatalmente vs aquellos en los que se diagnosticó prenatalmente fue de 56% para el primer grupo y 3% para el segundo, de hecho una de las conclusiones y sobre todo recomendación es realizarle a estas pacientes diagnosticadas durante la etapa prenatal cesárea electiva a las 35 semanas.

Diagnóstico Vasa previa por ultrasonido

En el ultrasonido los vasos previos pueden aparecer como estructuras hipoeoicas lineales que recubren el cuello uterino. Recubriendo la región del cuello uterino

Imagen 1 estructuras tubulares recubriendo la región del cuello uterino

Al utilizar el doppler se puede observar el flujo dentro de los vasos que recubren el cuello uterino y el doppler espectral puede mostrar ondas arteriales fetales.

Imagen 2 en el Us transabdominal y tranvaginal con el doppler color se observa que los vasos tienen su trayecto entre la placenta anterior y un lóbulo succenturiado. Indicando que son vasos previos

6.4.14 Placenta acreta

Se refiere a la adherencia normal de la placenta al útero con la posterior ausencia de separación después del parto. Las células trofoblásticas de la placenta tienen características invasivas similares a las células neoplásicas malignas, cuando las vellosidades excavan en una zona de decidua poco desarrollada o ausente se produce la placenta ácreta

Se estima que la prevalencia es de 1 por cada 2 500 embarazos, aunque en mujeres con placenta previa la prevalencia es de casi el 10%.

El tipo de placenta acreta varía según la profundidad de la invasión:

- Placenta acreta: invasión de las vellosidades hasta la decidua
- Placenta increta: las vellosidades penetran en el miometrio
- Placenta percreta: las vellosidades penetran el miometrio y pueden perforar la serosa, a veces hacia órganos adyacentes.

Las situaciones predisponentes más frecuentes son el antecedente de cesárea y la placenta previa.

Diagnóstico ultrasonográfico placenta acreta

El diagnóstico prenatal permite una planificación eficaz del tratamiento del parto para minimizar la morbilidad, este se puede realizar mediante ultrasonografía y se han descrito ciertas características propias de la placenta acreta:

- Lagunas placentarias irregulares
 - Espacios vasculares
 - Flujo interno turbulento → Doppler
- Adelgazamiento miometrio
 - Recubre placenta
- Pérdida de la zona clara hipoecoica retroplacentaria: lo normal es que esta zona mida 1 a 2 cm, en la placenta acreta esta zona es ausente o menor de 2 mm
- Ausencia interfaz decidual
 - Con ecogenia placentaria normal
- ↑ vascularidad de la interfaz serosa uterina –pared vesical posterior
- Protrusión de la placenta hacia la vejiga

Se ha descrito que la presencia de lagunas placentarias es el signo ecográfico más predictivo de placenta acreta con una sensibilidad del 93% entre las semanas 15 a 40.

Debemos además tomar en cuenta principalmente en pacientes de riesgo, ya sea con antecedentes de múltiples cirugías o de cesáreas anteriores, que cuando el ultrasonido no es concluyente en descartar placenta previa ó la placenta se encuentra en localización posterior la recomendación es realizar una resonancia magnética, para optimizar la exactitud diagnóstica, con el objetivo de realizar técnicas preoperatorias y perioperatorias adecuadas para disminuir la morbi- mortalidad fetal y materna.

6.5 Referencias

1. Callen,P. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 5th Edition. 2008. Elsevier.
2. Bajo Arenas,J. Ultrasonografía ginecológica. Edición en español.2009.Marban Libros S.l.
3. Tongsong,T.Placental thcikness in the first half of pregnancy. Department of OB GYN. Chan Mai University. 2004
4. Thame,M. Second trimesters Placental Volume and infant size at Birth. AMJ. 2001

5. Grannum, Pa. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal maturity. AMJ. 1979.
6. Kuyper, M. The association of Maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. AMJ.1990

TEMA VII: ANOMALÍAS DE LAS EXTREMIDADES FETALES

7.1 Embriología Miembros Fetales

Al final de la 4 semana de desarrollo, aparecerá en el embrión 4 yemas o excrecencias en la pared ventrolateral que son los primordios de lo que serán los miembros superiores e inferiores.

Inicialmente estas yemas en su interior van a estar constituidas por mesénquima derivado de la capa somática de la placa mesodérmica lateral que formará huesos y tejido conectivo del miembro, que a su vez en su exterior estará cubierta por una capa de ectodermo cuboidal. Este ectodermo en el borde distal del miembro se engruesa formando la cresta ectodérmica apical.

Esta cresta ejerce una influencia inductiva en el mesénquima adyacente, provocando que esta permanezca como una población de células proliferativas y poco diferenciadas, pasando a llamar posteriormente la denominada zona de crecimiento.

Conforme el miembro crece, las células más distales de la cresta epidérmica empiezan a diferenciarse en cartílago y músculo, este proceso se va dando de proximal a distal.

A las 6 semanas, la porción terminal de los miembros se vuelven aplanadas para formar la placa palmar y plantar, las cuales son separadas del resto del miembro por una constricción circular. También se empieza a observar el primer cartílago hialino, precursor de los huesos de las extremidades el cual es formado por los condrocitos y para el final de esta semana la totalidad del esqueleto de los miembros es cartilaginosa.

Y para las 8 semanas después de una segunda constricción, que formará lo que es la articulación del codo y rodilla, podremos reconocer las extremidades. El desarrollo de las extremidades superiores e inferiores es similar excepto por que la morfogénesis de los miembros inferiores va retrasada por 2 días.

Para que dedos y orfejos se formen debe de haber muerte celular entre ellos en la cresta ectodérmica apical, dividiendo la misma en 5 partes, esto entre los días 40-44 gestación.

Posteriormente el crecimiento continuo de los dedos y orfejos depende de 3 factores:

1. 5 segmentos de la cresta ectodérmica apical
2. Condensación del mesénquima para formar los cartílagos
3. La muerte celular entre los dedos

Para la semana 7 de gestación las extremidades superiores e inferiores rotan 90 grados en direcciones opuestas, las superiores rotan 90 grados hacia lateral, de esta manera los músculos extensores se ubicarán en la superficie lateral y posterior mientras que el pulgar estará hacia lateral; en cuanto a los miembros inferiores estos rotan 90 grados hacia medial, desplazando los músculos extensores a la superficie anterior y el primer orfejo hacia medial.

En cuanto a la osificación de los miembros de las extremidades o la denominada osificación endocondral se inicia para el final del periodo embrionario, a partir de los centros de osificación primarios, en la parte media del cartílago de los huesos largos o la más conocida diáfisis y posteriormente progresa gradualmente hasta el final del cartílago o la epífisis.

Al nacimiento la diáfisis esta completamente osificada, pero los 2 extremos o las epífisis, siguen siendo cartilaginosos, pero a partir del nacimiento se empiezan a osificar.

REGULACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES

La posición de las extremidades a lo largo del eje craneocaudal en las regiones laterales del embrión esta regulada por los genes HOX, los cuales están implicados en la regulación del desarrollo morfológico. Estos genes codifican proteínas que actúan como factor de transcripción de otros genes que indican a las células, de los distintos segmentos del embrión, que clase de estructuras tienen que sintetizar y su localización.

Por ejemplo los factores determinantes del miembro superior son el TBX5 y el de la extremidad inferior TBX4 y PITX1.

Cuando tenemos una mutación del gen TBX5 por ejemplo, se va a presentar el síndrome de Holt-Oram, presentándose malformaciones cardíacas y defectos óseos de las extremidades superiores, principalmente ausencia de pulgares (43 %), seguida de radio hipoplásico (41 %), pulgares hipoplásicos (39 %), ausencia de radio (23 %) y pulgares trifalángicos (18 %)

7.2 SINDROME DE BANDA AMNIÓTICA

Es un grupo de anomalías congénitas esporádicas que involucran alteraciones:

- Extremidades
- Craneo-faciales
- Tubo neural
- Defectos pared toracoabdominal
- Bandas constrictivas

Se han descrito varias teorías, que explican la ocurrencia de estas anomalías pero 3 han sido las más aceptadas :

1. Streeter: postula que la alteración inicial es a nivel de la embriogénesis al momento de la formación del disco germinal y de la cavidad amniótica, donde inicia una cadena de eventos que llevan a múltiples alteraciones y que las bandas eran el resultado y no la causa del proceso patológico.
2. Torpin: postula que el trastorno es causado por una ruptura del amnios en el I trimestre. De hecho se cree que la variación en las manifestaciones del Síndrome de banda amniótica se dan en el momento que se da la ruptura amniótica y el grado en el cual el feto se “enreda” por así decirlo con la banda. Y que el momento de la ruptura se da principalmente entre los 28 días postconcepción hasta las 18 semanas de edad gestacional. Sin embargo si la ruptura se da antes de cumplir los 45 días post concepción los resultados usualmente son devastadores, mientras que si se dan después de este periodo tendrán defectos aislados. La causa de esta ruptura es desconocida sin embargo se ha asociado a procedimientos como las amniocentesis y fármacos como la metadona.
3. Moerman: por último la teoría de Moerman del año 1992, donde incluye las 2 teorías anteriores y describe este síndrome como aquel con bandas amnióticas constrictivas, adhesiones amnióticas y el complejo miembro-pared- cuerpo.

Incidencia

Es un diagnóstico difícil de realizar, de hecho se dice que solo 50% casos llegan a diagnosticarse. Ocurre con una frecuencia de 1 : 1200- 1500 nacidos vivos y la parte fetal más afectada son las manos, seguida de los pies, siendo los dedos de la mano 2 3 y 4 también los más afectados.

HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS

El síndrome de banda amniótica esta asociado con numerosos hallazgos ultrasonográficos, debido a que hay numerosas formas de este síndrome y estas características que veremos a continuación pueden ocurrir como problemas aislados o en combinación:

- Bandas amnióticas: lo más temprano que se han visto ha sido desde las 12 semanas por ultrasonido transvaginal, son muy difíciles de diagnosticar y usualmente lo que se ve son sus efectos en la anatomía fetal.

Imagen de una banda amniótica adherida al feto y flotando libremente en el líquido amniótico.

Extremidades: lo más frecuente es encontrar ausencia de dedos o orfejos o de porciones de extremidades, así como extremidades distales tumefactas que pueden similar cuadros de elefantiasis.

Imagen 1, ausencia de mano izq

Imagen 2, se observa donde una banda amniótica esta produciendo una amputación de la porción distal de ambos miembros inferiores y la imagen 3 muestra el mismo feto con reducción de ambos miembros.

Anomalías faciales: a nivel facial lo más frecuente es encontrar hendiduras labiales o palatinas, como la que observamos en este feto donde podemos apreciar un defecto en la región maxilar, encefalocelos excéntricos y también microftalmia que usualmente es asimétrica y deformidad nasal. En cuanto al cráneo estos fetos pueden presentar también anencefalia que se diferencia de la anencefalia clásica en que los que tienen este síndrome su naturaleza es asimétrica .

Defectos toraco-abdominales: podemos encontrar desde gastrosquisis hasta onfalocelos, como podemos observar en este feto donde el defecto es tan severo que la viscera flota en el líquido amniótico y se encuentra en contacto con la pared posterior fetal; también podemos encontrar la ectopia cordis donde el corazón fetal estará presente en una localización extratorácica .

Anomalías faciales: a nivel facial lo más frecuente es encontrar hendiduras labiales o palatinas, como la que observamos en este feto donde podemos apreciar un defecto en la región maxilar, encefalocelos excéntricos y también microftalmia que usualmente es asimétrica y deformidad nasal.

Complejo extremidad-pared: en este síndrome otra variante que se puede presentar es el complejo extremidad pared y es cuando se presentan al menos 2, de los hallazgos a continuación: mielomeningocele, regresión caudal, defectos toraco-abdominales y de las extremidades. La presencia de bandas no es necesario para el diagnóstico de síndrome de banda amniótico.

Diagnóstico diferencial

Se debe de realizar con:

- VACTERL: es una asociación no aleatoria de malformaciones consistente con anomalías vertebrales, atresia anal (con dilatación de un segmento del intestino grueso como se observa en la imagen), anomalías cardíacas, fístula traqueo-esofágica o atresia esofágica, anomalías renales y de las extremidades, principalmente cuando hay afección radio.
- Anemia de fanconi: trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por fallo de la médula ósea y anomalías esqueléticas como hipoplasia radial y ausencia de pulgares.
- Hojas amnióticas: secundarias a amniocentesis o sinequias uterinas. Algo muy importante es que no hay afección fetal
- Malformaciones vasculares o linfáticas miembros, que pueden cursar con bandas amnióticas constrictivas, con edema distal extremidad, sin embargo el doppler nos descarta esta condición.

EVOLUCIÓN NATURAL

En cuanto a la evolución natural de esta patología, desde el punto de vista fetal, las bandas constrictivas pueden llegar a generar amputación de extremidades principalmente conforme se va dando el crecimiento fetal, además estos fetos usualmente están acompañados de oligo ó polihidramnios y por último estas bandas pueden llegar a crear un efecto constrictivo en el cordón umbilical del feto, de hecho se han publicado varios estudios respecto a esta condición diagnosticada por ultrasonido donde además de este hallazgo los fetos presentan ausencia de flujo en diástole y finalmente les genera la muerte.

Y en cuanto a la madre no se han documentado ningún tipo de complicaciones.

MANEJO

Cuando se sospecha que un feto tiene síndrome de banda amniótica, lo que se recomienda es un ultrasonido morfológico detallado, así como una ecocardiografía fetal, amniocentesis no se recomienda dado que esta patología no se asocia con anomalías cromosomopatías. En cuanto a la vía de parto se recomienda parto vaginal a menos que haya una indicación obstétrica.

TRATAMIENTO

Este ha sido enfocado en intervenciones fetales y realmente las indicaciones para cirugía son pocas siendo netamente exclusivas para resguardar la anatomía y vida fetal, estas indicaciones son cuando hay bandas constrictivas a nivel de extremidades y cordón umbilical.

Y solo por mencionarles un ejemplo en este estudio del año 2003, publicado en el AJOG se describieron 2 fetos con síndromes de banda amniótica, los cuales tenían una banda amniótica constrictiva a nivel de la muñeca de ambos fetos con compromiso de la perfusión sin otra anomalía. Se les realizó una fetoscopia a las 23 semanas donde se liberaron ambas bandas amnióticas y posteriormente se corroboró la restauración del flujo sanguíneo al doppler color.

7.3 ARTROGRIPOSIS

Es una palabra derivada del latín y griego que significa “articulaciones curvas o torcidas”. Desde el punto de vista clínico es un signo complejo caracterizado por múltiples articulaciones contracturadas. Además los músculos o articulaciones afectadas son reemplazadas por grasa y tejido fibroso.

La teoría fisiopatológica del porque se da la artrogriposis se da debido en primera instancia a una degeneración de las células del cuerno anterior que ocurre en los primeras semanas de la gestación, principalmente entre la semana 8- 14; posteriormente ocurre destrucción de las fibras musculares fetales intrauterino y el poco músculo que queda disminuye el tono, esto nos lleva a una disminución de los movimientos musculares y articulaciones rígidas presentando posteriormente hipoplasia pulmonar y cordones cortos.

En primera instancia el término artrogriposis múltiple se utilizó para describir neonatos con múltiples contracturas congénitas. Esto ha generado confusión debido a que este término ha sido usado como un diagnóstico; sin embargo el término realmente es descriptivo y la presencia de contracturas mas bien es un signo clínico de múltiples causas como por ejemplo:

- Tejido muscular anormal: causado por distrofias musculares, miopatías congénitas ó amioplasias que es ausencia congénita muscular
- Función nerviosa anormal: por causas como malformaciones SNC, neuropatías congenitas.
- Síntesis anormal de tejido conectivo: no hay un buen desarrollo de tendones, huesos y cartílago.

- Limitación del movimiento fetal por: fibromas, oligoamnios o bandas amnióticas

Hallazgos ultrasonográficos

El diagnóstico sonográfico de la artrogriposis se hace observando la posición anómala de las extremidades, como podemos observar en esta imagen de un feto con artrogriposis a nivel de la extremidad inferior con contracturas a nivel de la rodilla y tobillo. El aspecto morfológico de los huesos es normal pero el plano de movimiento es limitado. También podemos tener flexión de los dedos con extensión de la muñeca a pesar de los movimientos activos de los hombros y los codos, como vemos en esta imagen donde el feto tiene una flexión fija de los dedos. También otros signos ecográficos que podemos observar concomitantemente son translucencias nuchales aumentadas, polihidramnios e higromas quísticos.

Diagnóstico diferencial

Hay más de 150 entidades que nos pueden causar contracturas fetales o artrogriposis, dentro de las más frecuentes tenemos:

- Amioplastia: que es la ausencia congénita de músculo esquelético, la cual es la causa aislada más frecuente y se va a caracterizar por contracturas simétricas, afección de las 4 extremidades, disminución de la masa muscular y a nivel facial micrognatia y hemangiomas en la línea media.
- Síndromes genéticos: hay más de 10 síndromes descritos que presentan artrogriposis distal, solo por mencionar uno de los más frecuentes tenemos el síndrome de Freeman Sheldon conocido también como artrogriposis tipo 2ª, el cual presenta además de lo anterior desviación ulnar y de los dedos.
- Cromosomopatías: la principal asociada a esta condición es la trisomía 18, donde el 25% sufren de artrogriposis.

Miastenia Gravis materna: donde el 12 % de las madres con esta patología tendrán fetos con miastenia gravis neonatal, que la podemos sospechar si observamos un feto con sus extremidades contracturadas.

Manejo artrogriposis

En cuanto al manejo de la artrogriposis, es importante destacar que estos fetos tienen mayor probabilidad de presentar insuficiencia respiratoria por todo lo que vimos anteriormente, por eso si en el ultrasonido logramos documentar polihidramnios, micrognatia y costillas delgadas este feto tendrá mayor probabilidad de presentar esta condición, por lo que se recomienda que el parto sea realizado en un hospital terciario ante la necesidad de requerir ventilación mecánica asistida. También la artrogriposis se relaciona con mayor probabilidad de presentar presentaciones pélvicas al término del embarazo, debido a la disminución de los movimientos y a la poca flexibilidad de las extremidades, es por eso que hay una mayor tasa de cesáreas.

7.4 CLINODACTILIA

La clinodactilia o la también conocida hipoplasia de la falange media de usualmente el dedo meñique, se visualiza en forma de curvatura medial o desviación del 5 dedo de la mano hacia los otros dedos. Se puede presentar de manera aislada, donde puede presentarse hasta en 1% de la población, o ser parte de un síndrome, de hecho se dice que el 66% de los neonatos con síndrome de Down vendrán con clinodactilia bilateral.

Hallazgos ultrasonográficos

Antes de describirles como se ve una clinodactilia en el ultrasonido es importante recordar que la osificación de la falange media del quinto dedo ocurre normalmente a inicios del segundo trimestre, usualmente entre la semana 15 a 16, por lo que es un factor importante por tomar en cuenta. Por lo tanto si después de esta edad gestacional observamos ausencia de osificación en la falange media del quinto dedo como en esta imagen, probablemente nos encontremos ante una clinodactilia. En esta segunda imagen podemos observar un feto en el segundo trimestre del embarazo con síndrome de Down que presenta una hipoplasia de la falange media del quinto dedo y clinodactilia.

Se ha descrito también que al utilizar la relación de la longitud de la falange media del 5 dedo entre la longitud de la falange media del 4 dedo y poniendo como punto de corte un valor de 0,7, todos aquellos fetos que estuvieran por debajo de este valor iban a tener una sensibilidad de 75% y una tasa de falsos positivos del 18%. A pesar de esto recordemos que la clinodactilia se observa en muchos fetos sanos por lo que también podemos correlacionar otros parámetros como translucencia nucal y marcadores séricos.

Diagnóstico diferencial

Como les mencioné anteriormente la clinodactilia se puede presentar hasta en el 1% de todos los fetos sanos, Por lo tanto lo más probable es que al documentarla tengamos un producto sin anomalías asociadas. Sin embargo puede ser reflejo de muchos síndromes asociados siendo el más frecuente el Síndrome de Down , seguido del de Cornelia y Klinefelter entre otros.

Manejo

Una vez que se documenta clinodactilia del quinto dedo, lo que se recomienda es una valoración ultrasonográfica completa que descarte anomalías clásicas del Síndrome de Down, incluyendo translucencias nucales aumentadas, higromas quísticos, defectos cardiacos del canal atrioventricular, atresia duodenal, polihidramnios y un aumento en la diferencia entre la falange media del 5 y 4 dedo. Y el cariotipo se enviaría únicamente si se documentan alguna de las anomalías anteriores por lo cual no estaría indicado en casos de clinodactilias aisladas.

7.5 ECTRODACTILIA

Es una malformación que consiste en ausencia de dedos, hendiduras centrales en manos y pies y fusión del resto de los dedos, estas características le dan la apariencia de una mano en garra. Como la afección de la mano derecha que tiene este neonato. Y va a tener una incidencia de 1 caso por cada 1800 nacidos vivos.

A su vez la podemos clasificar en:

- Afalángica : cuando el compromiso es de ausencia de ciertas falanges
- Adactilia: ausencia de uno o varios dedos
- Acheiria: ausencia completa de toda la mano o pie

Ocurre en 2 escenarios clínicos:

- Malformaciones mano y pie no sindrómicas: donde generalmente la ectrodactilia es aislada y hay afección de un único gen que es heredado de manera autosómico dominante

Malformaciones mano y pie sindrómicas: donde la eritrodactilia es tan solo un componente de un grupo de anomalías. El síndrome más frecuente descrito en este grupo es el de displasia ectodérmica ectrodactílica caracterizado por la triada de ectrodactilia, displasia ectodérmica manifestada por cuero cabelludo escaso, así como cejas y pestañas casi que ausentes, piel hipopigmentada, anomalías de los dientes primarios y permanentes, anomalías del conducto lagrimal y hendiduras faciales. Estos síndromes en general van a estar asociados a mutaciones en el gen P63.

Hallazgos ultrasonográficos

Las características sonográficas que se pueden ver en la ectrodactilia sindrómica son:

- Ausencia de los dedos centrales de la manos con los laterales normales o alargados
- Extremidades en forma de garra de langosta: como en este feto de 14 semanas donde podemos observar ausencia de dedos y esta forma en garra de langosta. La otra imagen es lo mismo pero posterior a un aborto inducido q se realizó en esta paciente.
- Labio hendido

Manejo

Siempre que documentemos en el ultrasonido una ectrodactilia debemos realizar un cariotipo debido a la gran cantidad que se han relacionado con anomalías cromosómicas en especial la 7q22, también se puede realizar una amniocentesis para detectar la mutación del gen p63 en los amniocitos. En cuanto a la vía de parto cesárea se debe reservar únicamente cuando haya una indicación obstétrica y usualmente no se requiere que sea en un centro terciario dado que muchas veces las anomalías son manejables.

7.6 Polidactilia

Es la presencia de mano o pie con más de 5 dedos o ortejos; además es la anomalía congénita más frecuente de la mano. Lo más frecuente es que el dedo extra sea un simple apéndice cutáneo que puede ser difícil de visualizar en la ecografía, pero también pueden haber huesos o un dedo totalmente duplicado y no funcional.

En cuanto a su incidencia es mucho más frecuente en la raza afroamericana donde ocurren 10.7 casos por cada 1000 nacimientos, mientras que en la raza blanca ocurren 1,6 por cada 1000 nacimientos.

Clasificación polidactilia

Hay varias clasificaciones para describir una polidactilia sin embargo la más utilizada en la actualidad es la siguiente:

- Preaxial: si los dedos adicionales se localizan en el lado radial o tibial del miembro superior e inferior respectivamente. Es la polidactilia más común, seguida de la postaxial.
- Postaxial: si se sitúan en el lado cubital o peroné.
- Central: cuando los 3 dedos centrales están afectados y es la menos común.

Hallazgos ultrasonográficos

Primero que nada observemos lo que es una mano normal antes de observar una con esta condición. El dedo pulgar con sus 2 respectivas falanges mientras que el resto de dedos con 3 falanges. Por el contrario aquí tenemos una polidactilia ulnar, noten la presencia de la falange única a nivel de la porción ulnar del quinto dedo.

Diagnóstico diferencial

Como muchas de las condiciones que vimos anteriormente la polidactilia puede ser:

- Aislada: no tienen ningún defecto concomitante, tienen excelente pronóstico y se consideran las formas heterocigotas del Síndrome de Ellis y el de Meckel.
- Síndromica: de las más frecuentes tenemos la trisomía 13 la cual es la más frecuente que presenta polidactilia, con un 75% de los fetos presentándola, presentarán además defectos cardiacos, del sistema nervioso central principalmente holoprosencefalias entre otros. También uno de los síndromes que pueden presentarla es el de Meckel Gruber, caracterizándose por la triada de encefalocele occipital, riñones poliquisticos y polidactilia en el 55 % de los fetos .

Manejo

En cuanto a las polidactilias aisladas lo que se recomienda es un manejo de rutina y aquellas con anomalías asociadas en primera instancia se recomienda realizar un cariotipo para descartar primero que nada trisomía 13 y en la medida de lo posible que sea atendido en un hospital de tercer nivel.

7.7 SINDACTILIA

Es una fusión de los dedos y se conoce también como la “mano en manopla” la cual puede ser:

- Ósea: cuando la fusión es de los huesos
- Cutánea: cuando la fusión es únicamente por una membrana cutánea

Y en cuanto a su incidencia esta es bastante frecuente, de hecho ocurre en 1 de cada 1650 nacido vivos. Se da por una mutación de los genes HOXD13.

Hallazgos ultrasonográficos

Recordemos entonces que desde el punto de vista ultrasonográfico a las 12 semanas ya serán visto los dedos y el movimiento de los mismos será hasta las 15 semanas, por lo que la ausencia de separación digital implica un diagnóstico de sindactilia.

Por ejemplo en esta imagen de un feto de 21 semanas de gestación donde se observa la mano manopla sugestiva de sindactilia, posteriormente en el postmortem se corroboró la fusión del 2 al quinto dedo, sugestivo de un Síndrome de Apert. En esta otra imagen podemos observar sindactilia de todos los orjejos confirmado también en el postmortem.

La sindactilia al igual que muchas de las alteraciones que vimos anteriormente, puede ser tan solo un hallazgo aislado o ser uno de los tantos componentes de un síndrome, muchos de los cuales además de la sindactilia se acompañan de acrocefalia o cierre prematuro de las suturas, frente prominente entre otros; importante destacar que los fetos con estos síndromes usualmente tienen un cariotipo normal.

Este cuadro muestra las diversas causas de la sindactilia y destaco la triploidía debido a que esta condición es letal y le aumenta un riesgo importante a la madre de preeclampsia.

De hecho los dos síndromes más relacionados a la sindactilia son :

- Apert: conocido también como acrocefalosindactilia tipo 1, el cual es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por braquicefalia, frente alta, ccipucio aplanado, craneosinostosis y a nivel de la extremidad superior mano en manopla con sindactilia del segundo al quinto dedo
- Carpenter

Manejo

En cuanto al manejo de estos casos se recomienda siempre realizar estudios genéticos, dada la importancia que vimos anteriormente de descartar una triploidía dado el mayor riesgo de preeclampsia que tiene la paciente y en cuanto a la vía de parto la cesárea se debe reservar para cuando haya una indicación obstétrica.

Otras anomalías extremidades

- Aplasia renal: incluye desde ausencia hasta hipoplasia del radio, también puede haber afeción de los huesos escafoides y trapecio. Se cree que ocurre por una detención del desarrollo radial secundario a un inadecuado desarrollo vascular, agentes infecciosos, medicamentos ó patologías maternas como la diabetes. En la mayoría de los casos existe una correlación entre esta condición y anomalías hematológicas, por ejemplo la ausencia del radio con presencia del pulgar se acompaña de trombocitopenia, característico del síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio. Y desde el punto de vista ultrasonográfico se observará el antebrazo con un solo hueso que en este caso es la ulna y una desviación de lamano hacia el hueso ausente, en este caso el radio.
- Pie Bott ó talo: es una posición anormal del pie fetal que da lugar a aducción y flexión del pie con inversión talón, dándole a la extremidad apariencia de “palo de golf”. Se ha asociado a múltiples causas desde cromosómicas hasta todas aquellas causas que nos disminuyan el líquido amniótico provocando hipoquinesia fetal y por ende inadecuado desarrollo de las extremidades, de hecho se ha asociado a las amniocentesis temprana entre la semana 11 a 14 como factor de riesgo de pie Bott. Desde el punto de vista ultrasonográfico veremos el pie fetal perpendicular a la tibia y perone.

7.8 REFERENCIAS

1. Callen,P. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 5th Edition. 2008. Elsevier.
2. Bianchi D, Crombleholme T, D alton M.Fetology. Diagnosis and management of the fetal patient.2 edition. 2010. McGraw Hill Books.
3. Keswani SG, Johnson MP, Adzick NS, Hori S, Howell LJ, Wilson RD, Hedrick H, Flake AW, Crombleholme TM. In utero limb salvage: fetoscopic release of amniotic bands for threatened limb amputation. J Pediatr Surg. 2003 Jun;38(6):848-51. PubMed PMID: 12778379.

4. Soldado F, Aguirre M, Peiró JL, Carreras E, Arevalo S, Fontecha CG, Velez R, Barber I, Martínez-Ibáñez V. Fetoscopic release of extremity amniotic bands with risk of amputation. *J Pediatr Orthop*. 2009 Apr-May;29(3):290-3. doi: 10.1097/BPO.0b013e31819c405f. PubMed PMID: 19305282.
5. Sadler T. Langmans Medical embryology 12 Edition. 2013. Lippincott Williams and Wilkins.
6. Haliloglu G, Topaloglu H. Arthrogyrosis and fetal hypomobility syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1311-9. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00003-4. PubMed PMID: 23622356.

TEMA VIII: CITOMEGALOVIRUS Y EMBARAZO

8.1 HISTORIA CITOMEGALOVIRUS

Una de las principales referentes mundiales del citomegalovirus como lo ha sido la Dra. Gabriela Halwachs, ha descrito esta enfermedad como aquella donde se cree que se sabe mucho sin embargo lo que predomina es una gran ignorancia.(1) La infección se describe ya desde el año 1881 sin embargo los médicos de aquel entonces no sabían realmente a que se estaban enfrentando, vean ustedes que para el estudio del año 1904, en el Royal Dermatological Hospital en Munich, Alemania 2 médicos Jesionek y Kiolemenoglo, describen autopsias de fetos fallecidos supuestamente por sífilis, sin embargo después de examinar casi todos sus órganos observaron que habían formaciones celulares difíciles de interpretar, principalmente a nivel del pulmón, riñón, hígado donde observaron núcleos alargados excéntricos y cada uno contenía cuerpos centrales rodeados de 2 capas una interna, que era más oscura y otra externa, mucho más clara, que es lo que se conoce como las células en forma de ojo de búho características del citomegalovirus sin embargo en ese momento estos autores no supieron a raíz de que se producía esto. En el año 1953 Fetterman realiza el primer diagnóstico de infección por citomegalovirus en un recién nacido vivo prematuro de 3 días de edad, en el Hospital de Niños de Pittsburg, este neonato presentó ictericia, hepatoesplenomegalia y calcificaciones intracerebrales. El diagnóstico fue realizado, gracias a un examen de orina que se realizó a este paciente y se documentaron células hipertróficas con amplias inclusiones intranucleares. Este neonato falleció al cuarto día de su nacimiento y posteriormente se encontraron en la autopsia inclusiones intranucleares típicas a nivel de cerebro, hipófisis, tiroides, pulmones, hígado y páncreas. (1)

8.2 EPIDEMIOLOGÍA CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus puede afectar poblaciones de todas las edades, razas y clases socioeconómicas ya sea de los países desarrollados o en vías de desarrollo.

En cuanto a la seroprevalencia, se dice que el 58% de la población va a ser seropositiva por citomegalovirus y que esta aumenta conforme aumenta la edad de la población como se comprobó en este estudio de los estados unidos, donde la seroprevalencia fue del 36.3% entre los 6 a 12 años, 68% entre los 15-35 años y más del 90% después de los 80 años de edad. Se dice que ocurre en 0,2-2.2% de todos los recién nacidos vivos(2). Además este virus es la causa más común de infección intrauterina, sordera neurosensorial y retraso mental en el mundo(1).

8.3 FACTORES DE RIESGO

Algunos factores de riesgo asociados a seropositividad por este virus son: raza no blanca, bajo nivel de educación, profesión materna (principalmente aquellas que tienen contacto con niños como por ejemplo niñeras, profesoras de preescolar, estudiantes, entre otras, ya que esta población de niños tiene una alta tasa de infección por CMV), estado socioeconómico bajo, edad materna mayor de 30 años y multíparas dado el mayor riesgo que estas tienen de infectarse con sus hijos que se encuentren en rangos de edades de preescolar principalmente.(1,3)

8.4 INTERACCIÓN VIRUS-HUESPED

Virus

El citomegalovirus forma parte de los herpesvirus, de los cuales su clasificación ha sido actualizada recientemente. Morfológicamente los herpesvirus son distintos de los demás virus, de hecho tienen un ADN genómico lineal de doble hélice y una cápside icosaédrica; pertenecen al orden de herpesvirales, familia herpesviridae y subfamilia betaherpesvirinae. La entrada del virus a la célula inicia con la adherencia del mismo a los proteoglicanos de la membrana celular, seguido de la unión de las glicoproteínas virales GB y GH a uno o más receptores celulares, principalmente a las integrinas, posteriormente se da la liberación de cápsides en el citoplasma celular para finalmente llegar al núcleo donde inicia la replicación.(1)

HUESPED: SER HUMANO

Una vez que el virus entra al huésped, en este caso el ser humano, puede diseminarse virtualmente a cualquier tejido, dado su amplio rango de células blanco, esto explicaría el por que los neonatos fallecidos infectados por CMV tienen gran diversidad de hallazgos anatómopatológicos. Las células más ampliamente conocidas para la propagación del CMV son los fibroblastos y las células epiteliales.(1)

Los principales sitios de entrada primarios del virus hacia el cuerpo son:

- Tracto respiratorio: por medio de la saliva ó de la inoculación de secreciones mano – boca.
- Tracto gastrointestinal: principalmente en aquellos casos en que la madre esta dando lactancia y el virus es absorbido por este tracto.
- Genitales: principalmente por medio de las relaciones sexuales cuando se entra en contacto con el semen y fluidos cervicales de pacientes infectados.

Después de pasar la barrera epitelial y replicar en el sitio primario de infección, el virus pasa hacia los vasos sanguíneos infectando el músculo liso vascular y las células endoteliales, distribuyéndose posteriormente.(1)

De hecho vean ustedes que curioso lo que se reportó en este estudio del año 2012, donde se evaluó el tiempo en que se mantenía activo el virus en saliva contaminada dependiendo de la superficie en que se instauraba, por ejemplo en metal y madera el tiempo de vitalidad fue de 1 hora, en plástico y vidrio 3 horas y en la ropa 6 horas.(4)

¿Es la placenta una barrera ante los virus?

Pues este órgano es una barrera inmune imperfecta entre la madre y el feto ya que por ejemplo los virus pueden atravesarla , sin embargo su mecanismo no se entiende del todo. El citomegalovirus tarda aproximadamente 3 semanas en atravesar la placenta y lo hace siguiendo esta secuencia: primero llega al trofoblasto, seguido de los fibroblastos del estroma y por último las células endoteliales capilares fetales.(1)

A nivel de la placenta, la fijación del CMV origina:

- Apoptosis sincitiotrofoblasto y células vecinas como mecanismo de defensa para limitar la diseminación
- Vilitis placentaria
- Diferenciación e invasión placentaria

Todos estos cambios nos llevan a mayor probabilidad de disfunción placentaria, restricciones crecimiento y muertes fetales(1)

8.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS MATERNAS

Desde el punto de vista clínico la gran mayoría de individuos sanos que contraen una infección con citomegalovirus no va a tener síntomas, esto en más de un 90% de los casos y no tendran consecuencias a largo plazo. Sin embargo hay un pequeño grupo de pacientes que puede presentar sintomatología como malestar general, fiebre, mialgias linfadenopatías, más conocido como el síndrome de mononucleosis que en la mayoría de las ocasiones ocurre por el Epstein- Barr Virus, solo que en esta ocasión, provocado por el CMV.(2)

Como lo hacen todos los herpes virus, familia a la que pertenece el CMV, posterior a la infección aguda ,se va a mantener en un estado latente . Si la paciente presenta enfermedad sintomática después de resuelta su infección primaria esta puede traducir una o 2 posibilidades:

- Reactivación de una infección latente: la cual puede ocurrir en cualquier momento de la vida aunque el riesgo es mayor si hay un sistema inmune comprometido ya sea por causas iatrogénicas como cuando se utilizan ciertos fármacos como los esteroides o por ciertas enfermedades como el VIH.
- Reinfeción con una cepa nueva CMV (UD)

Entonces es importante hacer una distinción entre los diversos tipos de infecciones por citomegalovirus. La infección primaria ocurre en personas seronegativas, o sea que nunca antes habían sido infectados, el virus persiste en una fase latente y posteriormente podría ocurrir la infección secundaria, que como vimos anteriormente puede ser una reactivación de esa fase latente o una nueva cepa que infecta al huésped.

En cuanto a la infección primaria, la probabilidad de transmisión al feto es mucho mayor en este tipo de infección y se dice que ocurre principalmente en el 40% de los casos, siendo la probabilidad de transmisión de la infección mucho más baja, si esta se da antes ó cerca de la concepción, mientras que el riesgo de transmisión será mayor a una edad gestacional más avanzada, de hecho se dice que las tasas de transmisión son del 30%, 39%, 58% a las semanas 6 a 20, 18 a 22 y 38 respectivamente. De todos los fetos que sufren esta transmisión serán sintomáticos el 10% manifestado principalmente por restricciones del crecimiento, microcefalias, hepatoesplenomegalias, petequias, coriorretinitis, trombocitopenia entre otros, de los cuales entre el 20% morirán y el restante 90% tendrán complicaciones tardías. El resto de fetos o sea los asintomáticos serán el 90%, aunque el 15% de ellos presentarán complicaciones tardías como sorderas neurosensoriales, retraso psicomotor y defectos visuales. Algo importante por tomar en cuenta, es que si neonatos con CMV congénito adquirieron la infección en el I trimestre la probabilidad de secuelas del sistema nervioso central va a ser mucho mayor que si la infección se dé en el II ó III trimestre donde la tasa de infección será mayor pero con menos secuelas o mejores resultados para el neonato. En cuanto a la infección secundaria cuando la comparamos con la primaria hay una importante reducción en la transmisión de hecho se dice que apenas alcanza el 1%, esto debido a que en las infecciones recurrentes la replicación viral ocurre ante la presencia de respuesta inmune humoral y celular, otorgándole cierta protección al feto. La gran mayoría de los fetos infectados llegan a ser asintomáticos y menos del 10% llega a tener secuelas

8.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FETALES

De la totalidad de los fetos infectados 90% son asintomáticos y apenas el 10% tendrá signos clínicos identificables. El hecho que sean asintomáticos en un 90% no los exonera de complicaciones ya que 15% de ellos llegan a desarrollar secuelas neurológicas y oftalmológicas.

Los hallazgos ultrasonográficos son útiles pero no diagnósticos debido a que los infectados por citomegalovirus, tienen muchas anomalías en común con otras infecciones intrauterinas y enfermedades fetales. También las anomalías son observadas en menos del 25% de todos

los fetos infectados sintomáticos. Los hallazgos sonográficos más frecuentemente reportados son: restricciones del crecimiento severas que se observan en más del 50% de los casos, ventriculomegalia cerebral, microcefalia, calcificaciones intracraneales, derrames pleurales, hidrops fetal, oligo y polihidramnios, calcificaciones intrahepáticas. La mayoría de estas anomalías se observan a las 20 semanas de gestación.(3,5,7).

De hecho en este estudio se concluyó que cuando el estado infeccioso es desconocido, las anomalías ultrasonográficas predicen infección por citomegalovirus sintomática en solo un tercio de los casos.(6)

8.7 MANIFESTACIONES RECIÉN NACIDO

El cuadro clínico característico de los recién nacidos afectados es caracterizado por el compromiso de múltiples órganos, en particular los del sistema retículo endotelial y sistema nervioso central. Algunos síntomas inespecíficos que sufren estos niños son: dificultad para alimentarse, letargia e inestabilidad térmica. Signos clásicos son ictericia, hepatoesplenomegalia y petequias. El compromiso neurológico incluye(1):

- Microcefalia: es cual se dice que es el mejor predictor de malos resultados cognitivos durante la niñez en los recién nacidos afectados
- Sordera: la infección congénita por CMV es la causa aislada más frecuente de sordera neurosensorial durante la infancia, se presenta en aproximadamente 30-65% de los neonatos sintomáticos
- Céguera, secundaria a la coriorretinitis, atofia óptica y defectos corticales centrales, también se pueden presentar cataratas pero son menos comunes
- Déficit psicomotor: cuando tenemos un recién nacido infectado y con signos anómalos en cerebro, la probabilidad de que tenga un intelecto normal es bastante baja. Usualmente el déficit psicomotor se acompaña de microcefalia en un 70% de los casos
- Convulsiones: usualmente son muy intensas y resistentes a los antiepilépticos. Se han descrito desde convulsiones tónico clónicas generalizadas, hasta síndromes de West en la infancia.
- Hipotonía y letargia
Los fetos más enfermos tienen una tasa de mortalidad cercana al 30% y las principales causas son: disfunción hepática, hemorragia intracraneal, coagulación intravascular diseminada y superinfecciones bacterianas .

8.8 INFECCIÓN ASINTOMÁTICA

Como vimos previamente, el tipo de infección asintomática afecta a la mayoría de neonatos con citomegalovirus congénito en un 90%, sin embargo esto no significa que vayan a tener un

desarrollo normal posteriormente. De hecho el 15% de estos neonatos asintomáticos presentará sordera unilateral progresiva, que casi siempre es unilateral, por lo tanto actualmente se recomienda tamizajes auditivos universales en la infancia que nos podrían detectar este grupo de niños afectados.(1)

8.9 SCREENING Y DIAGNÓSTICO DEL CITOMEGALOVIRUS

El diagnóstico y tamizaje de una infección por citomegalovirus puede ser realizado por numerosos métodos de laboratorio, los cuales pueden ser divididos en:

1. Detección directa del virus o parte de él: estos incluyen los que detectan el ADN ó ARN del CMV por medio de una PCR. La antigenemia que detecta antígenos virales, por ejemplo el pp65, expresados en los leucocitos infectados y por último tenemos dentro de este grupo los cultivos del virus.
2. Detectan reacciones inmunológicas en el huesped provocadas por el virus, estas se refieren específicamente a las pruebas serológicas que analizan lo que son las inmunoglobulinas, para determinar si una persona ha estado en contacto con el virus o si tiene una infección aguda

También se pueden clasificar estas pruebas en aquellas utilizadas para screening o tamizaje, en este grupo principalmente lo que se utilizan son las serologías y por otro lado tenemos las confirmatorias como la PCR que detecta y cuantifica la carga viral del citomegalovirus ya sea ADN ó ARN.

SCREENING MATERNO

El objetivo del screening materno para CMV, es detectar indirectamente, infecciones activas o previas por citomegalovirus durante el embarazo o en el recién nacido, para ofrecer una intervención terapéutica, aunque como veremos más adelante, dichas intervenciones todavía no son claras en cuanto a su beneficio por lo que este tamizaje es bastante controversial. Lo primero que debería de aclararnos estas pruebas es cual es el riesgo de que una embarazada adquiera una infección primaria durante su gestación.(1,2,6)

El screening de Ig M por CMV es la primera prueba que se utiliza en el algoritmo diagnóstico durante el embarazo. Su incremento o la presencia de IgG sérica revelaría la presencia de una infección aguda(ucr), sin embargo hay que tomar en cuenta que una vez que esta se produce puede llegar a persistir por 6 a 9 meses(algo que usualmente no ocurre frecuentemente con otros agentes infecciosos) por lo que además de infección aguda dependiendo del contexto podría indicar una infección primaria remota adquirida antes del embarazo o una infección recurrente, donde pueden elevar la igM hasta en el 10% de las pacientes. Además pueden producirse falsos positivos por enfermedades autoinmunes maternas.(1,2,6)

Inmunoglobulina G CMV

La presencia de anticuerpos IgG tiene gran importancia desde el punto de vista epidemiológico con el fin de conocer el estado serológico de una población. Esta empieza a sintetizarse hasta las 3 semanas de haberse iniciado los síntomas y persiste durante toda la vida, posterior a la infección aguda. Sin embargo el aumento de al menos 4 veces en los títulos de la IgG sérica revelarían la presencia ya sea de una infección aguda o de una reactivación en una persona inmunocompetente.

En un mundo ideal esto se puede realizar cuando se conoce el estado serológico preconcepcional de la paciente. Por ejemplo si tenemos una paciente que previo a su embarazo presentó una Ig G(+) CMV /Ig M(-) CMV, va a tener un bajo riesgo de que desarrolle una infección activa durante su embarazo. Mientras que cuando corroboramos que una paciente es seronegativa en los 6 meses previos a la concepción, este grupo va a ser más susceptible a infección primaria por lo que según algunos autores recomiendan repetir las serologías a los 2 y 4 meses de embarazo. En estas circunstancias, por lo tanto el diagnóstico de infección primaria es franco si la seroconversión a anticuerpos CMV específicos es detectada.

Para las pacientes que se desconoce el status serológico pregestacional el diagnóstico es mucho más complejo.(1,2,6)

Determinación de la avidéz de la IgG sérica

En los últimos años, una de las pruebas más utilizadas para diferenciar entre una infección primaria de una secundaria es la prueba de la avidéz de la IgG sérica. Por medio de un índice de avidéz de la IgG, esta prueba se puede utilizar en las pacientes sin historia de seroconversión y para aquellas que tengan ambas inmunoglobulinas elevadas .

Ante pacientes embarazadas con títulos elevados de ambas inmunoglobulinas podemos tener 2 escenarios clínicos:

- Ambas inmunoglobulinas elevadas pero con baja avidéz de la IgG (<60%). Se dice que esta avidéz va a estar disminuida por 17 semanas de iniciados los síntomas por lo que ante esta condición estamos ante una infección aguda.
- Ambas inmunoglobulinas elevadas pero con alta avidéz de la IgG (>60%). Esta avidéz se alcanza hasta las 25 semanas de iniciado los síntomas por lo que se dice que ante esta situación tenemos una infección secundaria.(1,2,6)

DIAGNÓSTICO PRENATAL FETAL

Cuando se sospecha o con mucha más razón si se confirma una infección primaria por citomegalovirus en una embarazada, debemos siempre plantearnos 2 preguntas:

- ¿Está el feto infectado?
- ¿Hay signos fetales de afección por este virus? Y si es así la extensión.

Dentro de los procedimientos prenatales diagnósticos que podemos realizar tenemos:

- Amniocentesis: la cual nos puede ayudar a determinar si el feto se encuentra infectado o no, sus 3 indicaciones serían las siguientes:
 1. Embarazada con signos clínicos sugestivos de infección primaria
 2. Presencia de signos ultrasonográficos fetales compatibles con infección por CMV
 3. Sospecha serológica de infección reciente posterior a un screening(a pesar de no tener indicación para este estudio)

La amniocentesis indicada con este fin, debe ser realizada después de las 21 semanas de gestación y 7 semanas después de iniciada la infección, esto para evitar la tasa de falsos negativos ya que el virus tarda en atravesar la placenta al menos 3 semanas y debido a la inmadurez renal fetal antes de las 21 semanas. Una vez que se toma la muestra se le debe realizar una PCR la cual tiene una sensibilidad y especificidad del 98% y 97% respectivamente. Si se reporta una carga viral mayor de 10^3 equivalentes predice infección de la madre y feto en un 100%, mientras que un valor mayor de 10^5 equivalentes predice infección sintomática en el feto.(1,2,6)

Cordocentesis

Es otro de los procedimientos que podemos utilizar, para poder determinar la IgM específica del feto ó la cuantificación de carga viral por medio de una PCR.(2)

SCREENING RECIÉN NACIDO

Una vez que se ha documentado infección materna por citomegalovirus es importante determinar si el recién nacido ha sido afectado también. Este screening tiene la ventaja que diagnostica neonatos infectados por citomegalovirus, con la desventaja que para el momento en que se detecta la infección ya esta ha progresado. Las pruebas a realizar son(1):

- Serologías: la IgM a nivel sangre cordón umbilical, la cual su especificidad es del 100% sin embargo su sensibilidad de apenas un 46%, esto debido a la inmadurez del recién nacido
- Cultivos: es el método estándar, obteniendo las muestras a partir de fluidos corporales como la orina(que es el fluido que más carga viral tendrá), saliva y sangre.
- PCR

Estas pruebas deben realizarse en la primera semana postnacimiento para confirmar una infección congénita ya que después de este periodo puede que se confunda con una infección adquirida postnatalmente.

8.10 TRATAMIENTO CITOMEGALOVIRUS

Al confirmar una infección primaria por citomegalovirus durante el embarazo podemos clasificar las medidas terapéuticas en 2 grandes grupos(1,2,6):

1. Tratamiento prenatal: cuando estas se aplican directamente a la madre ó al feto intraútero.

2. Tratamiento Postnatal: el cual es aplicado directamente al neonato .

TRATAMIENTO PRENATAL

Retrovirales orales: el uso de retrovirales para el tratamiento de infecciones primarias por citomegalovirus en pacientes embarazadas inmunocompetentes es infrecuente, debido a que no se ha demostrado que disminuya la transmisión perinatal.

De hecho en este estudio del año 2007 del BJOG, donde el objetivo fue determinar si el utilizar valaciclovir oral en embarazadas con fetos con infecciones sintomáticas por CMV tenía algún impacto, evaluó 21 fetos a los que se les dio a sus madres 8 gramos diarios de valaciclovir, a partir de la semana 28 , por al menos 7 semanas, concluyó que este tratamiento disminuía la carga viral fetal, sin embargo la tasa de infección neonatal no tuvo una diferencia significativa con pacientes a las que no se le aplicó ningún tratamiento.(8)

Hiperinmunoglobulina: lo que se pretende realizar con la inmunoglobulina es inmunización pasiva, o sea imitar un estado seropositivo en el organismo de la embarazada. La inmunoglobulina actual tiene títulos de anti-glicoproteína B de 1 /400 000, esto es aproximadamente 2 a 4 veces más titulaje que los observados en adultos infectados naturalmente. Dentro de sus posibles mecanismos terapéuticos tenemos:

- Efectos inmunomoduladores
- Reducción carga viral materna
- Inflamación placentaria disminuida, que mejora la oxigenación y nutrición fetal.

Aún que actualmente la terapia con globulinas no se recomienda hay varios estudios que si apoyan su uso. Por ejemplo este estudio multicéntrico prospectivo del New England publicado en el año 2005, donde evaluó la eficacia de la gama-globulina en embarazadas con infección primaria. El primer grupo estuvo conformado por el grupo terapia, que incluyó 45 pacientes de las cuales se corroboró por medio de una amniocentesis que este estaba infectado por el virus y a 31 se les aplicó la globulina a dosis 200 U/Kg. El otro fue el grupo prevención ,conformado por 84 pacientes, a las que no se le realizó amniocentesis por diversos motivos como infección documentada 6 semanas antes del reclutamiento o simplemente la paciente no quiso realizarla y a este grupo se les dio globulina de 100 U/Kg mensual hasta el nacimiento a 37 pacientes. Del grupo terapia en aquellas 31 casos que se dio la globulina solo hubo 3% probabilidad de CMV congénito vrs 50% en aquellas que no recibieron. En el segundo grupo prevención de las 37 que recibieron globulina presentaron CMV congénito solo 16% de los casos vrs 47% en las pacientes que no recibieron , por lo que se concluyó que la terapia con globulina disminuye el riesgo de citomegalovirus congénito. Sin embargo la mayoría de la bibliografía actual aconseja ser cautelosos con estos resultados debido a que hacen falta estudios más grandes y randomizados para poder confirmar lo anterior. (9)

TRATAMIENTO POSTNATAL

En este estudio randomizado se concluyó que el utilizar ganciclovir intravenoso en neonatos con citomegalovirus sintomático, por al menos 6 semanas, previene al neonato de deterioro auditivo hasta el año de edad. Este efecto benéfico también se observó con valganciclovir.(10)

Aunque hay muchas herramientas para diagnosticar una infección por citomegalovirus, en la actualidad si hay algo en lo que la literatura esta completamente de acuerdo es que No hay un tratamiento completamente efectivo, es por esto que hay bastante controversia en cuanto a si se debe realizar o nó el screening para CMV.

Los que no recomiendan enviar serologías para screening, entre ellos la ACOG, la CDC entre otros basan su argumento en(11)

- No hay vacunas disponibles para prevenir la infección en mujeres sero-negativas
- En mujeres embarazadas seropositivas es difícil distinguir entre infección primaria y no primaria ó determinar el tiempo de infección, que pudo haber ocurrido hace muchos meses.
- No hay evidencia de que los retrovirales o las globulinas, prevengan o mitiguen las secuelas en el neonato
- Aunque la infección sea detectada, no hay completa certeza si el feto desarrollará secuelas significativas(11)

Aquellos investigadores que si apoyan el screening para citomegalovirus , han determinado 4 situaciones clínicas donde sería recomendable utilizarlo:(12)

- Screening universal: previo al embarazo ó al inicio de este, para identificar a las mujeres seropositivas, con el objetivo de tranquilizarlas y explicarles que no tienen riesgo de una infección primaria durante la gestación y también para identificar las que son seronegativas, para por medio de una adecuada educación motivarlas a que implementen medidas preventivas, como lavado de manos y evitar sitios concurridos por niños, también a estas pacientes se les puede ofrecer serologías seriadas durante el embarazo para evidenciar seroconversión, sin embargo en otras publicaciones esta última determinación no se recomienda por los altos costos.
- Pacientes de alto riesgo: incluye todas aquellas mujeres que traban con niños en guarderías, kiders, que tienen varios niños pequeños en la casa.
- Realizar un único screening a las 20 semanas que incluya el test de avidéz para identificar la mayoría de las infecciones primarias que han ocurrido al inicio del embarazo, que es el periodo de mayor riesgo.
- Cuando se documenten en el ultrasonido morfológico hallazgos compatibles con citomegalovirus congénito como: ventriculomegalia ,RCIU, calcificaciones cerebrales, entre otras).

Cada una de estas indicaciones tienen beneficios y limitaciones

8.11 REFERENCIAS

1. Halwachs, G. Congenital Cytomegalovirus infection. Springer Yien, New York. 2011
2. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010.
3. Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? *Rev Obstet Gynecol.* 2010
4. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, Radford K, Brown D, White A, Bate SL, Dollard SC, Bialek SR, Cannon MJ, Schmid DS. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *J Infect Dis.* 2012 Jan 15;205(2):211-4.
5. Friel, T. Epidemiology, clinical manifestation and treatment of cytomegalovirus infection in immunocompetent host. Up to date. Dic !16, 2013.
6. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008
7. Callen, P. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. Elsevier. Quinta Edición. 2009
8. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG.* 2007
9. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005
10. Kimberlin DW, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital

cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr. 2003

11. Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? Rev Obstet Gynecol. 2010

12. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013

TEMA IX: TROMBOFILIAS HEREDITARIAS Y EMBARAZO

9.1 ¿Que son las trombofilias?

Son un amplio espectro de alteraciones en la coagulación, que pueden ser congénitas o adquiridas, que nos pueden generar trombosis venosas y arteriales.(1)

El potencial trombótico de estas entidades son exacerbadas, gracias a que durante el embarazo se cumple la triada etiopatogénica de Virchow:(14)

1. Estasis venosa: dado que se va a presentar compresión de las venas pélvicas e ilíacas por el útero gravídico, conforme progresa la edad gestacional así como una reducción en el tono del músculo liso venoso, mediado por las hormonas principalmente la progesterona.
2. Lesión endotelial: gracias a la distensión y compresión de estos vasos, que van a generar que se activen las vías intrínsecas y extrínsecas de la coagulación.
3. Estados de hipercoagulabilidad ó coagulación alterada: ya que se incrementan promotores de la coagulación como los factores VII,VIII,IX y X y además los niveles de fibrinógeno plasmático(también conocido como Factor I) los cuales aumentan a partir del I trimestre y alcanzan su pico en el III trimestre, con niveles 50% superiores a los previos del embarazo. También disminuyen inhibidores de la coagulación como la proteína S libre, manteniendose los de proteína C y antitrombina III. Y por último vamos a tener una disminución de la fibrinólisis específicamente gracias a un aumento en el PAI-1 y PAI-2(inhibidor específico de los activadores de plasminógeno). (2)

Las 3 principales complicaciones, en orden descendente de frecuencia, que este estado de hipercoagulabilidad en presencia de una trombofilia nos puede generar son: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y trombosis arterial que es sumamente rara.(1)

Tromboembolismo venoso

Se dice que la prevalencia del tromboembolismo venoso en el embarazo es bastante baja, de hecho en los Estados Unidos se diagnostica 1 caso por cada 500- 2000 gestaciones, y actualmente en dicho país se considera la principal causa de morbilidad materna.(1)

De hecho en este estudio retrospectivo del BJOG, realizado en Londres, donde se evaluaron 395 000 mujeres que tuvieron partos de productos vivos y embarazos por encima de las 24 semanas esto en el periodo de tiempo del año 1988 al 1997, la incidencia de tromboembolismo venoso fue de 85 casos por cada 100 mil embarazadas y además hubo el doble de casos de tromboembolismo durante el postparto cuando se comparó con el periodo anteparto. Y algunos factores de riesgo que aumentaron la incidencia de esta patología fueron: gestaciones múltiples, parto por cesárea, enfermedad cardíaca materna, parto antes de las 36 semanas, índice de masa corporal mayores de 25 , edad materna mayor de 35 años y la presencia de trombofilias.(3)

En pacientes no embarazadas y embarazadas podemos clasificar las trombofilias en 2 grandes grupos:(1)

1. Hereditarias: donde tenemos que la alteración más frecuentemente identificable es la mutación del factor V Leiden y la mutación del gen de protrombina que juntas conforman entre el 50 – 60% de las hereditarias. Mientras que las otras que se dan en menor frecuencia son: deficiencia de proteína C,S y antitrombina, además de la mutación en la metileno tetrahidrofolato reductasa. Se dice que las trombofilias hereditarias causan 50% de los tromboembolismos venosos durante la gestación y las vamos a encontrar hasta en el 15% de la población del hemisferio occidental.
2. Adquiridas: donde este grupo no va a haber la menor duda de que la más frecuente va a ser el síndrome antifosfolípido, solo a manera de dato curioso, se dice que el 10% de los donadores sanos tendrán anticuerpos anticardiolipina en niveles bajos mientras que apenas un 1% los tendrán en niveles moderados a altos(20). Otras causas menos adquiridas menos frecuentes son: la resistencia de la proteína C activada y la hiperhomocisteinemia.

TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

9.2 MUTACIÓN FACTOR V LEIDEN

Desde el punto de vista de fisiológico, recordemos que el factor V, funciona como cofactor para permitir que el factor X active la trombina, la cual a su vez se une al fibrinógeno, para convertirse finalmente en fibrina y formar el coágulo. La proteína C jugará un papel primordial en la cascada de coagulación degradando el factor Va y VIIIa, teniendo por lo tanto un papel anticoagulante.

En la mutación de V Leiden lo que ocurre es que la arginina va a ser sustituida por la glutamina en la posición 506 del factor V, esta sustitución elimina un lugar de ruptura de la proteína C en el factor V, lo que prolonga el efecto trombogénico de la activación del factor V. Aproximadamente 3% de toda la población del mundo es heterocigota para esta mutación. La mutación no se encuentra en determinadas poblaciones como los asiáticos, afroamericanos y nativos americanos. El riesgo de tromboembolias venosas durante toda la vida, va a variar según la genética del paciente, los heterocigotos para esta mutación van a tener un riesgo de

hasta 7 veces, mientras que los homocigotos su riesgo será de hasta 20 veces, importante recalcar que en cada grupo este riesgo se incrementa con la edad. Además importante recalcar que heterocigotas que se embarazan, promedian el 40% de todos los casos de tromboembolismo venoso durante la gestación.(4)

El riesgo de TEV durante la gestación va a depender de estado genético de la paciente para la mutación y además de sus antecedentes:

- Heterocigotas, sin antecedentes personales o familiares de primer grado de TEV: tienen un riesgo de 0,5%.
- Heterocigota, con antecedente personal de TEV: 10%
- Heterocigota, sin antecedente personal TEV pero familiar de primer grado afectado: 0,5%
- Homocigota, sin antecedentes familiares o personales de TEV: 1-2%

Homocigota, con afección personal o familiar 17%

9.3 MUTACIÓN GEN PROTROMBINA G20210A

La protrombina es el precursor de la trombina, uno de las proteínas finales de la cascada de la coagulación que conduce a la formación de fibrina. Esta protrombina es sintetizada en el hígado y también conocida como factor II de la coagulación. Se ha descrito una variante genética del gen de la protrombina asociada con un aumento del riesgo de trombosis. Esta mutación está localizada en el nucleótido 20210, 3'-no codificante (3'UTR) de este gen y consiste en la sustitución de Guanina por el nucleótido Adenina en la posición. Esta mutación se asocia a un aumento del nivel plasmático de la protrombina de aproximadamente 30%, dado que su nueva configuración le otorga mayor resistencia a la proteína C y S.

Esta mutación estará presente en el 3% de la población europea, de hecho una de las mayores prevalencias ha sido reportada en España y es responsable del 17% de los casos de tromboembolismo venoso durante el embarazo. Pacientes heterocigotos para esta condición tendrán de base 2 a 3 veces más riesgo de tromboembolismo venoso, el cual será predecible tomando en cuenta los antecedentes y estado genético de la embarazada(si es heterocigota u homocigota ,según sus antecedentes personales y familiares) donde este riesgo prácticamente no va a variar a los que vimos anteriormente en la mutación de V Leiden.

Algo curioso que también se puede presentar es la combinación de la mutación de factor V Leiden y la de la protrombina la cual podría tener efectos trombóticos sinérgicos, se presenta 1 caso por cada 10 000 pacientes, de hecho se dice que un individuo que es heterocigota para esta combinación tiene un riesgo 4-5% TEV aún sin antecedentes personales o familiares.(5)

9.4 DEFICIENCIA PROTEÍNA C Y S

La proteína C y S son proteínas hepáticas dependiente de la vitamina K que se unen en la superficie de las células endoteliales a la trombomodulina y se convierte en una proteasa activa por acción de la trombina. Ambas tanto la C y S provocan proteólisis de los factores Va y VIIIa impidiendo la formación de fibrina. Por lo tanto en esta entidad lo que vamos a tener es un déficit de ambas proteínas.(5)

Ambos déficit tanto de la proteína C y S suelen ser procesos autosómicos dominantes. En cuanto al déficit de proteína C se dice que ocurre un caso por cada 500 personas y en cuanto a los heterocigotas para esta condición se dice que pueden presentar dos subtipos:

1. Deficiencia tipo 1: la cual es el tipo más común y lo que va a ocurrir es que los niveles de proteína C séricos se encontrarán en un 50% de los normales.
2. Deficiencia tipo 2: donde la concentración de proteína C sérica se encuentran normales, sin embargo su estructura se encuentra alterada por lo que su funcionalidad se va a encontrar disminuida.

En cuanto a la deficiencia de la proteína S vamos a tener 3 fenotipos establecidos según las concentraciones totales, libres y actividad de la proteína S:

1. Tipo 1: la proteína S total estará disminuida a expensas de una disminución de la libre, mientras que la actividad funcional estará conservada, por lo tanto se trata de una anomalía cuantitativa.
2. Tipo 2: la proteína S total y libre estarán normales sin embargo la actividad funcional de la misma estará disminuida por lo tanto será una anomalía cualitativa
3. Tipo 3: la proteína S total estará normal, sin embargo la libre estará disminuida discretamente con actividad funcional de la proteína también disminuida por lo tanto es una anomalía combinada.

9.5 DEFICIENCIA ANTITROMBINA III

La antitrombina III también conocida como cofactor de heparina I, es un anticoagulante natural, vitamina K independiente, que es inhibidor principalmente de la trombina y algunos factores como el IX a y X a. Además la velocidad de esta reacción aumenta cuando hay moléculas de heparina en el interior de la pared vascular o en las células endoteliales. La cantidad de antitrombina III en el plasma varía entre 5 y 15 mg/L, bastando solo unos valores ligeramente inferiores a lo normal para que aumente el riesgo de trombosis.(5)

La deficiencia de antitrombina III es bastante rara pero sumamente trombogénica, de hecho en cuanto a su prevalencia se dice que ocurre 1 caso por cada 2500 pacientes. Se hereda de manera autosómica dominante, y afecta a ambos sexos por igual. Se han descrito más de 127 mutaciones en el gen que codifica para esta proteína en el cromosoma 1, las cuales prácticamente solo se han descrito en el estado heterocigoto, ya que el homocigoto se cree que es incompatible con la vida. Vamos a tener 2 grandes tipos:

1. Tipo 1: reducción de la síntesis de antitrombina que desde el punto de vista fisiológico y estructural se encuentra normal. Los valores en este caso están reducidos un 50%.
2. Tipo 2: defecto molecular en la proteína, con valores normales.

9.6 MUTACIÓN GEN METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA

La 5,10-MTHFR es una enzima que interviene en el metabolismo de la homocisteína, la cual es un aminoácido sulfurado producto intermedio del metabolismo de la metionina, que a su vez procede de las proteínas de la dieta. El gen de la MTHFR se localiza en el cromosoma

1p36.2 y la mutación consiste en la sustitución de una citosina por una timina en el nucleótido 677, aunque también se han descrito en el 1298. Tal mutación origina la sustitución de una alanina por una valina en la posición 223. Este cambio de aminoácido genera una variante de MTHFR originando reducción de la capacidad del metabolismo de la homocisteína y puede aparecer una hiperhomocisteinemia leve-moderada, sobre todo cuando la mutación se encuentra en homocigota.(6)

Los mecanismos por los cuales la hiperhomocisteinemia actúa como aterogénica y trombogénica son parcialmente conocidos:(21)

- a) incremento en la proliferación de las células musculares e inhibición de la síntesis de ADN endoteliales
- b) aumento de la respuesta vasomotora y reducción de la expresión de la trombomodulina
- c) aumento de la expresión de factor tisular
- d) inhibición de la expresión de heparan-sulfato
- e) disminución de la liberación de óxido nítrico y prostaciclina
- f) reducción de la unión del activador tisular del plasminógeno a su receptor endotelial

El 10-16% de todos los europeos son homocigotos para esta mutación, sin embargo la mutación por sí sola no pareciera incrementar el riesgo de tromboembolismo venoso en embarazadas y no embarazadas, como se concluyó en este estudio randomizado donde se incluyeron 246 pacientes, se clasificaron en 2 grandes grupos el primero de ellos conformado por 146 pacientes que presentaron algún episodio de trombosis venosa versus 100 pacientes sanas, dentro de las conclusiones no hubo una diferencia significativa en la frecuencia entre los portadores de la mutación de esta enzima a nivel del nucleótido 677 ni tampoco del 1298 ni tampoco en los niveles de homocisteinemia en ayunas, en ambos grupos. Por lo que se concluyó que la presencia de esta mutación y la homocisteinemia en ayunas no son factores de riesgo de TEV, por lo que en la actualidad no se recomienda enviar estos estudios en caso de sospecha de trombofilia.

9.7 COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES ASOCIADAS TROMBOFILIAS

Durante las 3 últimas décadas diversos estudios han evaluado la asociación entre las trombofilias y complicaciones maternas y perinatales, de hecho las han clasificado en 3 grandes grupos :

- Maternas: incluye lo que son tromboembolismos venosos, trombosis arteriales y preeclampsia severa.
- Placentarias: trombosis e infartos y desprendimientos.
- Fetales: abortos a repetición, restricciones severas del crecimiento, muerte fetal, entre otros.

A pesar de la asociación de las trombofilias a todas estas complicaciones por parte de ciertos estudios, hay otros que más bien han generado controversia ya que contradicen todo lo anterior como veremos a continuación.(1)

PREECLAMPSIA ASOCIADA TROMBOFILIAS

La primera asociación entre trombofilias hereditarias y preeclampsia severa fue descrita por primera vez en el año 1995, en este estudio publicado en el AJGO, donde se evaluaron 101 pacientes que presentaron preeclampsia severa antes de las 34 semanas y posteriormente

evaluaron su asociación con la presencia de trastornos de la coagulación después de las 10 semanas postparto. Estos fueron los resultados: 24.7% presentó deficiencia de la proteína S, 16% resistencia proteína C, 17,7% hiperhomocisteinemia y 29.4% anticuerpos anticardiolipina, por lo que la recomendación en aquel entonces fue realizarle screening por todos estos trastornos a todas las pacientes con preeclampsias tempranas .(7) Este estudio abrió el portillo para que otras publicaciones evaluaran la asociación entre trombofilias y preeclampsia.

Uno de esos estudios fue este italiano de casos y controles publicado en el año 2005, donde participaron 1616 pacientes las cuales se clasificaron en 2 grandes grupos, el primero de ellos 808 pacientes que desarrollaron preeclampsia durante su gestación y 808 que cursaron con gestaciones completamente normales, a todas estas pacientes se les realizó estudios para descartar trombofilias hereditarias y adquiridas. En el grupo de las preeclámpticas 406 desarrolló preeclampsias severas y se determinó que estas tenían mayor riesgo de ser portadoras de trombofilias tanto hereditarias como adquiridas excepto para las deficiencias de proteína C,S y antitrombina. 402 es este grupo presentaron preeclamsia leve donde hubo una diferencia significativa en la prevalencia de la mutación homocigota de la metilentetrahidrofolato reductasa y en la del gen de protrombina, cuando se comparó con los controles o sea con las pacientes sanas. Además se concluyó que las pacientes trombofílicas que desarrollan preeclampsia tienen mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda, CID, desprendimientos placentarios y un aumento en la mortalidad perinatal.

Sin embargo este meta-análisis del 2005 donde se evaluaron más de 47 publicaciones con 7522 pacientes , se concluyó que la única trombofilia asociada con un incremento en el riesgo de preeclampsia es la mutación del factor v Leiden.(8)

Para aumentar aún mas la controversia en este multicéntrico prospectivo de 4885 embarazadas, donde de hecho Sibai y Gabbe participaron, 134 pacientes presentaron la mutación V Leiden y dentro de las conclusiones más importantes fue que el portador esta mutación no se asoció a preeclampsia, abortos ó óbitos, desprendimientos placentarios y pequeños para la edad gestacional. Y de hecho se presentaron 3 casos de TEP y 1 episodio de trombosis venosa profunda, ocurriendo todas estas complicaciones en pacientes No portadoras de esta mutación, por lo que se concluyó también que en pacientes heterocigotas para esta mutación sin antecedente de tromboembolismo venoso la probabilidad de que esta se presente en la gestación es mínima por lo que no se recomienda el screening universal ni tampoco tratamiento en este subgrupo de pacientes. (9)

DESPRENDIMIENTOS PLACENTARIOS ASOCIADOS A TROMBOFILIAS

La circulación placentaria es comparable con nuestra circulación venosa ya que es de baja presión y con una velocidad de flujo bastante baja por lo que la hace susceptible a episodios trombóticos que nos podrían generar un desprendimiento esto en presencia de una trombofilia.

Sin embargo la mayoría de los estudios no han podido evidenciar esta relación. De hecho en este estudio multicéntrico prospectivo observacional publicado en el año 2010, donde se incluyeron 5 188 embarazadas , a las que se les tomó muestras en el primer trimestre para determinar si eran portadoras de la mutación del gen de protrombina, 157 resultaron con esta mutación siendo 156 heterocigotas y 1 homocigota. La conclusión de este estudio fue que en todas aquellas pacientes que presentaban la mutación no se aumentó la probabilidad de desprendimientos, preeclampsias .(10)

Los resultados de este estudio también respaldados por el que vimos anteriormente de Sibai.

Sin embargo en esta publicación del New England Journal, donde evaluó 110 pacientes que tuvieron complicaciones obstétricas y las relacionó con trombofilias, se documentó que de todas las pacientes que presentaron desprendimientos placentarios, el 25% presentaron la mutación de V Leiden, 20% a la de la protrombina y 15% a la MTHFR. (11)

RESTRICCIÓN CRECIMIENTO ASOCIADO A TROMBOFILIA

En estudios principalmente de inicios de la década pasada, la prevalencia de restricciones del crecimiento en pacientes con trombofilias, eran muy variables de hecho en aquellas pacientes portadoras de la mutación v Leiden esta prevalencia tenía rangos de 2.8 a 35% según el estudio mientras que en las portadoras de la mutación del gen de la protrombina este rango fue de 2.8% a 15.4%.

Sin embargo en otros estudios no se ha logrado identificar relación alguna entre las trombofilias y la restricción del crecimiento, de hecho en este estudio Canadiense de casos y controles, donde se evaluaron 493 recién nacidos con restricción del crecimiento (osea con pesos al nacer por debajo del percentilo 10) y se compararon con 472 con pesos normales. Además se determinó la presencia o ausencia en el feto y en la madre de las trombofilias más frecuentes en ambos grupos. Lo resultados de ambos grupos llevó a que se concluyera que prevalencia de trombofilias fue similar en ambos grupos por lo que se demostró que las trombofilias no aumentan el riesgo de restricciones del crecimiento.(28)

MUERTE FETAL ASOCIADO A TROMBOFILIA

Mientras los meta-análisis y estudios retrospectivos han revelado una asociación entre trombofilias hereditarias y abortos del primer trimestre, estudios prospectivos de cohortes no han encontrado relación alguna entre estas y muertes fetales en cualquier trimestre. Aquellos estudios que relacionan las trombofilias con muerte fetal en el II y III trimestre la han asociado a trombosis de los vasos placentarios e infartos. De hecho en este estudio del 2000 donde se evaluaron 67 pacientes que presentaron una muerte fetal después de las 20 semanas y se compararon con 232 mujeres que habían tenido 1 o más embarazos normales, a todas las pacientes se les realizó estudios para detectar las trombofilias más frecuentes, entre ellas la mutación de v Leiden, protrombina y MTHFR . La conclusión de dicho estudio fue que tanto la mutación del factor v Leiden como la de la protrombina estaban asociadas con un riesgo de hasta 3 veces mayor de muerte fetal comparado con las no portadoras.(13) Sin embargo a pesar de esto recordemos que en la publicación que vimos anteriormente por Sibai y Gabbe del año 2005 ellos no encontraron asociación entre muerte fetal y trombofilias.(9)

SCREENING Y MANEJO TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Como vimos anteriormente las trombofilias hereditarias están asociadas con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y han sido relacionadas también con complicaciones durante la gestación sin embargo esto es bastante controversial. Sin embargo otro aspecto que ha sido motivo de discordia ha sido el screening y manejo de las diversas trombofilias hereditarias, muchas veces asociado a la falta de estudios y evidencia. Es por esto que les presento las

últimas recomendaciones que postuló el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia(4) en setiembre del año pasado en cuanto al screening y manejo de estas pacientes.

SCREENING TROMBOFILIAS

El screening para trombofilias es controversial, de hecho se recomienda únicamente cuando los resultados sean determinantes para el manejo de las pacientes, de no ser así no debemos de realizarlo. Actualmente la recomendación es realizarlo en:

1. Pacientes con antecedente de tromboembolismo venoso sin asociarse a factores de riesgo de recurrencia de TEV como fracturas, cirugía, neoplasias, movilización prolongada, entre otros. Estas pacientes si presentan esta condición y posteriormente se embarazan, de no recibir un adecuado tratamiento tienen una probabilidad de recurrencia de hasta 16%.
2. Familiar de primer grado, osea padre o hermanos, con historia de trombofilia de alto riesgo. Se considera trombofilia de alto riesgo aquellas pacientes que tienen deficiencia de antitrombina, doble heterocigota osea mutación del gen de protrombina y del factor V Leiden y los estados homocigotas de la mutación de la protrombina y V Leiden cuando se dan de manera aislada.(4)

¿QUE PRUEBAS DE LABORATORIO UTILIZAR?

Las pruebas de screening recomendadas para descartar una trombofilia hereditaria son:

- Mutación Factor V Leiden: ya sea por medio de análisis de la resistencia de la proteína C activada ó por medio de análisis de ADN
- Mutación protrombina G20210A: donde también se utiliza análisis de ADN
- Deficiencia Antitrombina
- Deficiencia proteína S y C

Estas 3 últimas se medirá específicamente la porción libre de cada proteína, donde de encontrarse valores por debajo del punto de corte impuesto se diagnosticará la deficiencia. En la medida de lo posible la muestra debe ser tomada cumpliendo las siguientes condiciones:

- 6 semanas después del evento trombótico
- No embarazada
- No utilización de anticoagulantes ni anticonceptivos orales

Sin embargo tenemos que tomar en cuenta ciertas situaciones especiales :

- ¿si la paciente se encuentra embarazada son estas pruebas fiables? Pues si, a excepción de la deficiencia de la proteína S, por que recordemos que durante el embarazo se da un descenso de la misma, por lo tanto si tenemos un valor inferior al 55% que nos haría el diagnóstico de esta condición en no embarazadas, mientras que en la embarazada con valores por debajo 30% y 24% en el II y III trimestre podemos hacer el diagnóstico.

- ¿Son fiables estas pruebas en casos de trombosis aguda? Pues en estas circunstancias únicamente las pruebas para mutación V Leiden y protrombina son fiables para las demás no.
- ¿Son fiables estas pruebas en caso de que la paciente este utilizando anticoagulación? Únicamente lo serán el análisis de ADN de las mutaciones de los factores V Leiden y protrombina.

No se recomienda screening para la mutación MTHFR ó niveles de homocisteinemia en ayunas ya que todos los estudios han sido unánimes en que el presentar esta alteración no aumentan la morbimortalidad materna ni fetal.(4)

¿ CUALES PACIENTES DEBEN RECIBIR TRATAMIENTO PARA PREVENIR TROMBOEMBOLISMOS?

Recordemos que las 3 medidas que podemos implementar en estas pacientes van a ser las siguientes:

1. Tromboprofilaxis
2. Terapia anticoagulante
3. Vigilancia estricta

La decisión de cual opción tomar va a depender de si la paciente tiene antecedente de trombosis venosa, severidad de la trombofilia y factores de riesgo adicionales como si la paciente se le realizará una cesárea, permanecerá inmovilizada por cierto tiempo, si es obesa entre otros.

Es importante también para fines de decidir cual de las anteriores medidas tomar clasificar las trombofilias según su riesgo por lo tanto:

- Trombofilias de bajo riesgo: aquí se incluye lo que son los estados heterocigotos de la mutación de V Leiden, protrombina y deficiencia de proteína C y S.
- Trombofilias alto riesgo: incluye deficiencia de antitrombina, estado de doble heterocigota o sea aquellos que son heterocigotas para la mutación de V Leiden y protrombina a la vez los estados homocigotos de factor V Leiden y protrombina.

Entonces según lo anterior estas son algunas recomendaciones aportadas por el Colegio Americana de acuerdo al escenario clínico que nos encontremos durante la gestación: (4) Si una paciente recibe anticoagulación prolongada con warfarina por un episodio previo de trombosis venoso y se embaraza esta se debe pasar a heparina de bajo peso molecular ó heparina fraccionada, sin embargo las de bajo peso molecular son las preferidas para el tratamiento y prevención. El tratamiento durante el postparto debe ser al menos igual al del periodo anteparto , sin embargo posteriormente se puede valorar el traslape a warfarina. Recordar que tanto la heparina como warfarina son seguras durante la lactancia.

MANEJO APROPIADO TROMBOFÍLICAS DURANTE LA LABOR

Aquellas paciente trombofílica que se embaraza y esta cerca de o entra en labor de parto, independientemente de si recibe dosis profilácticas, intermedias, ó terapéuticas de clexane, estas son algunas recomendaciones:

- Al alcanzar las 36 semanas, sustituirle el clexane por una dosis comparativa de heparina no fraccionada, dado que esta permite utilizar anestesia neuroaxial sin complicaciones durante la labor.
- En caso de una inducción o cesárea electiva y la paciente se encuentra con dosis anticoagulación, se debe suspender le HBPM ó HNF entre 24-36 horas antes para evitar el efecto anticoagulante.
- Pacientes que entran en labor de parto y usan dosis profilácticas, se debe suspender el tratamiento inmediatamente y Si el parto o la cesárea ocurren 4 horas después de la última dosis de heparina no fraccionada la paciente no tendrá riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- Pacientes que estén utilizando clexane y se esta planeando utilizarles anestesia espinal, deben de pasar más de 12 y 24 horas en caso de que la paciente utilice dosis profilácticas y de anticoagulación respectivamente, para evitar complicaciones.
- Pacientes con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular que requieran una reversión rápida del efecto anticoagulante para el parto pueden ser tratadas con el antídoto que es sulfato de protamina. Y podemos utilizar concentrados de antitrombina en pacientes con deficiencia de esta proteína durante el periodo periparto.(4)

MANEJO POSTPARTO

Las dosis de HBPM y la HNF durante el postparto deben ser iguales o superiores a las que se usaron en el periodo antenatal. De hecho cualquiera de las heparinas debe ser reiniciada entre las primeras 4-6 h posterior al parto vaginal y 6-12 h posterior a la cesárea.

Las pacientes que utilizaban warfarina previo a la gestación pueden reiniciarla inmediatamente terminado el parto, a dosis de 5 mg diarios por dos días y apartir de aquí se titulará según los controles de INR que usualmente hay que llevarlos de entre 2-3 y muy importante para evitar trombosis paradójicas y necrosis de piel por el temprano efecto anti-proteína C de la warfarina se debe utilizar la heparina independientemente del tipo por al menos 5 días o hasta que se logre el INR meta.(4)

9.9 REFERENCIAS

1. Stella CL, How HY, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management. *Am J Perinatol.* 2006 Nov;23(8):499-506. Epub 2006 Nov 8. Review. PubMed PMID: 17094039.
2. Bates SM. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy: an update. *Expert Rev Hematol.* 2013 Jun;6(3):287-300. doi: 10.1586/ehm.13.18.Review. PubMed PMID: 23782083.
3. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001 Jan;108(1):56-60. PubMed PMID: 11213005.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep;122(3):706-17. doi:10.1097/01.AOG.
5. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. *Harrison Principios de Medicina Interna* 18a edición.
6. -Domagala TB, Adamek L, Nizankowska E, Sanak M, Szczeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002 Jul
7. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct
8. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):182-92. PubMed PMID: 15625161.
9. -Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Cotroneo MA, Moawad A, Sorokin Y, Meis P, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep;106(3):517-24.
10. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Caritis SN, Sorokin Y, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 2010 Jan;115(1):14-20. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c
11. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):9-13. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Jul 29;341(5):384. PubMed PMID: 9878639.
12. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.* 2002 Jul
13. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci . Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med.* 2000 Oct 5

TEMA X: MALARIA Y EMBARAZO

10.1 HISTORIA

La primera descripción válida sobre malaria en la literatura fue realizada en el año 1880 por el médico francés Alphonse Laveran, quién al observar muestras de sangre en el microscopio de pacientes que presentaban fiebre maligna o persistente en hospitales de Algeria, identificó que la gran mayoría de estos pacientes tenían algo en común en el interior de sus glóbulos rojos y fue la presencia de cuerpos esféricos de tamaño variable con movimientos ameboides. A raíz de esto él propone que la malaria ó fiebre maligna es producida por un parásito o protozooario y es a partir de aquí que se identifica por primera vez a un protozooario causante de una enfermedad. Este descubrimiento lo lleva a ganar el premio nobel de medicina en el año 1907.(1)

En el año 1884 Ettore Marchiafava y Angelo Celli con los hallazgos que identificó Alfonso Laveran y en conjunto con él, llamaron al parásito que producía la malaria como Plasmodium.

Posteriormente Carlos Finley médico cubano de raíces inglesas, el cual trataba también pacientes con fiebre amarilla, fue el primero en describir que la malaria al igual que la fiebre amarilla se transmitía de un humano a otro por medio de mosquitos.

Y por último dentro de los investigadores que tuvo un papel primordial en los avances de malaria tenemos al médico inglés Sir Ronald Ross, quien trabajando en la India demostró en 1898 que la malaria era transmitida por el mosquito Anopheles . Lo probó al mostrar que ciertas especies del mosquito transmitían la malaria en algunas aves, aislando los parásitos de las glándulas salivales de las aves infectadas por este mosquito. Por su aporte investigador, Ross recibió el premio Nobel de Medicina en 1902.(2)

¿QUÉ ES LA MALARIA?

La palabra malaria se deriva del italiano medieval y significa mal aire, es una enfermedad producida por parásitos del género Plasmodium y prácticamente todas las infecciones que presenta el ser humano van a estar producidas por 4 especies de este género como son: Plasmodium Vivax, el cual es el más frecuente en América Central, Plasmodium Ovale,

Plasmodium Malariae y el Plasmodium Falciparum, que es el más frecuente en África y es causa la gran mayoría de los casos letales.(3)

10.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se dice que la malaria o paludismo es la enfermedad parasitaria más importante del ser humano por su alta morbi-mortalidad, con transmisión en 103 países que afectan a más de 1000 millones de personas y causan anualmente entre 1 y 3 millones de muertes .

El paludismo ha sido erradicado de Estados Unidos, Europa y Rusia, pero a pesar de los enormes esfuerzos realizados para controlarlo, ha reaparecido en muchas zonas tropicales.(3)

Desde el punto de vista obstétrico, cada año 50 millones de mujeres que viven en zonas endémicas de malaria se embarazan, el 50% de estas pacientes se encuentran en África y se estima que 10 000 mujeres y 200 000 infantes mueren como resultado de la malaria durante la gestación.

Más del 50% de estas muertes tanto maternas como neonatales son debido a : anemia materna severa, prematuridad, bajo peso al nacer entre otros.(4)

ENDEMICIDAD MALARIA

Desde el punto de vista endémico, la prevalencia de la malaria está relacionada a la intensidad de la transmisión, ante esto según la endemicidad clasificaremos la malaria en 2 grandes grupos:

1. Holoendémica: se refiere a las áreas donde hay altas tasas de infección en la comunidad, por ejemplo en muchos países africanos, esto se cumple cuando más del 60% de los niños menores de 5 años son infectados, por lo tanto la exposición al parásito es constante y las pacientes van a tener episodios de malaria más frecuentes de por vida, aumentándonos la inmunidad y generándonos menor probabilidad de complicaciones o de presentarse estas serán de una manera más leve. La prevalencia de malaria materna en zonas holoendémicas se dice que es de hasta un 28%
2. Mesoendémica: abarca las áreas donde la tasa de infección es baja, osea cuando menos del 20% de los niños menores de 5 años están infectados y la exposición al parásito es menos estable. Esta baja exposición nos va a generar que el desarrollo de la inmunidad natural sea más lento por lo tanto las pacientes más frecuentemente tendrán complicaciones más severas como edema agudo de pulmón e hipoglicemias. La prevalencia de malaria materna en estas zonas va desde un 1.8% hasta 17.4%.(3)

10.3 MALARIA EN COSTA RICA

Según el Ministerio de Salud y la Dra María Luisa Ávila en su publicación sobre malaria del 2008 desde los años 1957 - 2012 se han notificado en Costa Rica 93.030 casos de Malaria,

91.486 por Plasmodium Vivax (98.34%), 1517 por Plasmodium Falciparum (1.63%), y 27 por Plasmodium Malariae (0,03%). Sin embargo Costa Rica ha sido un país de baja incidencia malárica, la mayoría de los casos se concentran en la Región Huetar Atlántica, específicamente en el cantón de Matina. La década de mayor notificación fue la de los 90's, donde se contabilizaron 44.707 casos, sin embargo nótese que la incidencia de la malaria empezó a reducirse en el país a partir de la década pasada, donde se reportaron: 2007: 1223 casos, 2010: 114 casos, 2011: 17 casos y en el 2012: tan solo 8 casos, por lo que actualmente la OMS tiene a nuestro país en la lista de candidatos para lograr la erradicación de la malaria.

10.4 MECANISMO DE TRANSMISIÓN DE LA MALARIA

La infección en el ser humano se inicia cuando un mosquito Anopheles hembra, pica para alimentarse de sangre y este inocula al individuo de esporozoitos de los plasmodios que permanecen en su glándula salival. Estas formas microscópicas móviles del parásito son transportadas rápidamente a través del torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden los hepatocitos e inician un periodo de reproducción asexual, donde un único esporozoito puede producir desde 10 mil hasta 30 mil merozoitos hijos. El hepatocito finalmente se rompe y de él salen merozoitos móviles que pasan al torrente sanguíneo e invaden los glóbulos rojos y cada 48 a 72 horas se multiplican entre seis y 20 veces. Cuando el número de parásitos es alrededor de 50 por microlitro de sangre, comienza la etapa sintomática de la infección.

Después de una serie de ciclos asexuales o inmediatamente después que el parásito es liberado del hígado, algunos de ellos se desarrollan hasta alcanzar formas sexuales de larga vida, específicamente gametocitos que pueden transmitir esta enfermedad. Estos gametocitos si son ingeridos durante la picadura de un Anopheles hembra, los gametocitos masculino y femenino formarán un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un ovoquiste, el cual se rompe y libera esporozoitos móviles que migran en la hemolinfa hasta la glándula salival de este mosquito, donde serán inoculados a otro ser humano la próxima vez que se alimente el insecto .

La transmisión de la malaria es directamente proporcional a la densidad , número de picaduras por día y a la longevidad del Anopheles, siendo este último punto uno de los más importantes debido a que gran parte del ciclo vital del parásito será en el intestino del mosquito, de hecho desde la ingestión del gametocito hasta su posterior inoculación pasan entre 8 a 30 días, por lo tanto el mosquito debe vivir al menos 7 días. (3)

¿QUÉ GENERA LOS PLASMODIUMS EN LOS ERITROCITOS?

Tras invadir un eritrocito, el parásito en crecimiento consume y degrada la hemoglobina. Además altera la membrana del eritrocito al , adoptando una configuración más irregular y con menor capacidad de deformación.

En las infecciones por P. Falciparum durante las primeras 24 horas del ciclo asexual aparecen unas protuberancias en la superficie de la membrana eritrocitaria que secretan

proteínas adhesivas por lo que se adhieren al endotelio de vénulas y capilares, quedando secuestrados en el interior de esos vasos proceso que se denomina citoadherencia.

10.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación o manifestaciones clínicas van a depender de la epidemiología, inmunidad, de la edad y uno de los más importantes de la endemicidad. Como vimos anteriormente en regiones de transmisión de malaria estables u holoendémicas, la mayoría de las pacientes independientemente de si se encuentran embarazadas o no serán asintomáticas, aunque con probabilidad de anemia y por lo tanto riesgo para el feto. Sin embargo en las pacientes que residen en áreas mesoendémicas o aquellas que regresan a un área holoendémica después de muchos años de ausencia, es más probable que las pacientes tengan cursos clínicos más aparatosos y mayor probabilidad de complicaciones obstétricas.

Los síntomas iniciales en general del paludismo son inespecíficos y los síntomas son muy similares a los de cualquier enfermedad vírica leve:

- Malestar general
- Fatiga
- Cefalea: aunque puede ser intensa, nunca se va acompañar de rigidez como en la meningitis o con fotofobia como en el dengue.
- Mialgias, que son bastante frecuentes sin embargo no son tan intensas como en el dengue
- Náuseas y vómitos
- Ictericia leve, el cual es muy común en adultos
- Fiebre: es irregular en las fases iniciales, la temperatura de las personas no inmunes y de los niños llega a ser mayor de 40 grados y se llega a acompañar de taquicardia y delirio. Se presenta en más del 60% de los pacientes

Una vez que Anopheles pica, los esporozoitos llegan al hígado 1 a 2 horas después y el periodo de incubación depende de la especie del parásito pero usualmente es de 12-35 días en promedio.

Dentro de los hallazgos clínicos podemos encontrar:

- Anemia, que ocurre por la hemólisis de los eritrocitos parasitados, así como también por el secuestro del bazo de estas células y supresión de la hematopoyesis por citoquinas inflamatorias. Usualmente es una anemia normocítica, normocrómica, con recuento leucocitario normal o bajo, aunque en infecciones muy graves pueden estar elevados. La PCR estará elevada

- Trombocitopenias: usualmente por debajo de 100 000 plaquetas
- Transaminasas elevadas
- Creatinina y BUN elevadas
- Pruebas coagulación con TP y TPT prolongados
- Ictericia leve
- Esplenomegalia: que puede ser un signo normal en zonas endémicas dado que refleja infecciones a repetición.

Usualmente todo este cuadro clínico corresponde a casos de malaria no complicada, la cual puede ser originada por cualquier especie de plasmodium.

MALARIA COMPLICADA Ó GRAVE

Hay una variante clínica de la malaria ocasionada principalmente por el Plasmodium Falciparum denominada malaria complicada o grave, la cual la OMS la ha definido como aquella donde los pacientes tienen más del 5% de sus glóbulos rojos infectados por el parásito en zonas mesoendémicas y más del 10% de los glóbulos en zonas holoendémicas, por lo tanto se ha asocia a hiperparasitemia (6) y la gran mayoría de los hallazgos clínicos de este cuadro son gracias a la citoadherencia que vimos anteriormente ocasionando: adherencia del eritrocito a los pequeños vasos, posteriormente infartos, liberación capilar y disfunción orgánica, manifestada por:

- Coma profundo: más bien se dice que es una encefalopatía con pérdida de la conciencia, delirio y hasta convulsiones. Usualmente en caso de superar el cuadro las pacientes quedan secuelas.
- Edema pulmonar no cardiogénico: asociado principalmente con el secuestro de glóbulos rojos parasitados en los pulmones.
- Acidosis metabólica: que es una de las principales causas de muerte, secundario a la hipovolemia y a la glicólisis aeróbica que ocurren en los tejidos.
- Lesión Renal Aguda
- Falla Hepática
- CID

Hipoglicemia, por la falla hepática que ocurre, generando reducción en la gluconeogénesis hepática entre otros.(5)

10.6 MALARIA DURANTE LA GESTACIÓN

Desde el punto de vista materno, el embarazo complica el curso clínico, diagnóstico y tratamiento de la malaria, de hecho estas pacientes al contraer malaria tiene 3 veces más probabilidad de sufrir un cuadro de malaria severa a raíz de la misma cuando se compara con pacientes enfermas no embarazadas, alcanzando tasas de mortalidad de hasta un 50%.

Las que presentan mayor riesgo son: primigestas, adolescentes, aquellas portadoras de VIH, pacientes no inmunizadas. (8)

Es en el segundo trimestre es donde hay mayor susceptibilidad de episodios, tanto en primigestas como multíparas, sin embargo pueden ocurrir en cualquier trimestre, aun que esta susceptibilidad también ha sido descrita en el postparto, hasta los 60 días del mismo como se corroboró en este estudio de Senegal.(9)

Se cree que la mayoría de estas complicaciones durante la gestación son por 2 motivos:

1. La inmunosupresión que ocurre en el embarazo
2. Secuestro de eritrocitos infectados en la placenta.(8)

Cuando se comparan con las no embarazadas, se ha reportado en diversas publicaciones que las gestantes con malaria tendrán mayor probabilidad de:

- Anemia severa, debido a la hemólisis y al secuestro eritrocitario en el hígado y bazo
- Hipoglicemia: que va de un 58% en embarazadaS vrs un 8% en la no embarazada, gracias al consumo del huesped y del parásito, y se puede exacerbar aún mas si la paciente utiliza antimaláricos
- Edema agudo de pulmón
- Esplenomegalia
- Plaquetopenia(10)

MALARIA PLACENTARIA

Una de las características singulares, desde el punto de vista placentario es la habilidad de los eritrocitos parasitados por *P. Falciparum* de acumularse en el espacio intervelloso a concentraciones muchos mayores que en la circulación periférica. Este proceso inicia cuando el parásito expresa un antígeno específico que se adhiere a el receptor placentario denominada Condroitin Sulfato A y este inicia la activación del gen var2csa el cual producirá:

- Acúmulos de estadíos de trofozoitos y esquizontes que usualmente están ausentes en sangre periférica

- Aumento de fagocitos y deposición de haemozoina (que es un pigmento generado por el sistema digestivo del parásito) en el espacio intervilloso.
- Degradación sincitiotrofoblasto
- Destrucción vellosidades

Todos estos cambios se dice que llevan a insuficiencia placentaria y curiosamente este secuestro placentario no ocurre cuando la malaria se da por el P. Vivax.

Algo curioso en cuanto a la malaria placentaria fue reportado en este estudio realizado en Tanzania, país holoendémico de África central, se evaluaron más de 1200 placentas infectadas con el parásito y lo más importante que encontraron fue que en el 46% de estas pacientes no había presencia del parásito en sangre periférica, por lo que la infección placentaria puede ser detectada aún en ausencia de parasitemia materna.

De hecho en esta publicación de The Lancet, se clasificó la infección de malaria en aguda, crónica activa e infección pasada de acuerdo a las características histológicas de la placenta

- No infectada: No evidencia de parásitos ni pigmento malárico
- Activa aguda: Parásitos presentes con ausencia o mínimo pigmento malárico
- Activa crónica: parásitos con cantidad importante de pigmento en las células
- Pasada: presencia de pigmento sin parásito

De hecho lo importante fue la relación de la infección crónica con bajo peso al nacer secundario a restricción crecimiento intrauterino y la infección aguda con parto pretérmino. (8)

A raíz de los daños ó injurias maternas provocadas por la malaria en la paciente embarazada ya sea sistémicas como la anemia severa o placentarias como la malaria placentaria, estas tendrán mayor probabilidad de presentar complicaciones tanto obstétricas como perinatales, entre ellas:

- Aborto
- Restricción crecimiento
- Parto pretérmino
- Óbitos
- Infección congénita

MALARIA: COMPLICACIONES I TRIMESTRE

En el Lancet de enfermedades infecciosas, Mcgready y colaboradores publican en el año 2012 un estudio retrospectivo de 25 años en Tailandia, donde se evaluaron más de 17 000 embarazadas en el I trimestre y de las cuales a 945 se les diagnosticó malaria y además de 773 dentro de ese grupo se les trató con cloroquina, quinina ó artusano, mientras que 172 paciente no se les dio ningún tratamiento.

De las 945 pacientes infectadas 496 fueron por *P. falciparum*, 412 por *P. Vivax*, 8 por *P. Ovale* ó *Malariae* y 10 por infecciones mixtas. Posteriormente cuando se sacaron las estadísticas y no se toman en cuenta otros factores de riesgo de aborto como edad materna, abortos previos, tabaco entre otros, la infección *P. Falciparum* y el *Vivax*, independientemente si es sintomática o no, aumenta la probabilidad de aborto hasta 3 veces más en comparación con las pacientes que no presentaron malaria. También otra de las conclusiones de dicho estudio fue que no hubo una diferencia significativa entre en la tasa de abortos entre las pacientes que utilizaron cloroquina, quinina y artusano, cuando se comparó con las pacientes que no tuvieron malaria.(11)

PARTO PREMATURO

En cuanto a la malaria y su relación con parto prematuro, en algunos estudios se han reportado tasas de esta complicación que alcanzan hasta el 50% de las pacientes. En cuanto a su etiología, esta publicación y muchas otras lo han relacionado principalmente con que pacientes embarazadas infectadas con *P. Falciparum* tienen concentraciones mayores de Factor de Necrosis Tumoral , IL-10, Interferón Gama, entre otras en la circulación intervellosa. Además la concentración de estos mediadores inflamatorios tienen una relación directamente proporcional con la densidad de los eritrocitos infectados.

Por lo tanto todos estos mediadores intervendrán en la patogénesis del parto prematuro.(12)

RESTRICCIÓN CRECIMIENTO

En cuanto a la malaria como factor desencadenante de restricción del crecimiento intrauterino, se ha reportado como en esta publicación prevalencias que van desde el 13-70%, según el territorio estudiado.

Se asocia principalmente a una malaria crónica, o sea a una infección usualmente por *P. Falciparum* entre las 13 a 18 semanas, que genera una inadecuada placentación.

Todo inicia cuando los eritrocitos infectados conglomerados en la placenta activan los siguientes procesos:

- Invasión trofoblástica inadecuada: esto entre las 18 a 20 semanas, por lo que las arterias espiraladas presentarán altas resistencias, llevándonos a una inadecuada vascularización
- Aumento citoquinas inflamatorias, que reducirán las hormonas reguladoras del crecimiento fetal como la leptina y la hormona factor de crecimiento I, que a su vez

disminuirán la actividad de los transportadores de nutrientes placentarios, como el Glut-1 y el de aminoácidos.

- Incrementando niveles complemento C5a , que inhiben la angiogénesis y por lo tanto generándonos un flujo placentario anómalo.(14)

INFECCIÓN CONGÉNITA MALARIA

- Puede ser provocada por cualquier tipo de Plasmodium, aunque los más frecuentes van a ser el Vivax y el Falciparum. El único requisito para que se dé esta infección es que haya infección placentaria, sin embargo no todas terminan en infección congénita. El riesgo de transmisión placentaria va a depender de la inmunidad materna, por ejemplo en madre inmunes la probabilidad de transmisión placentaria será de 0.1 a 1.5%, una baja incidencia de infección fetal debido a la inmunización pasiva por parte de los anticuerpos maternos que atraviesan la placenta, por otro lado los semi-inmunes o no inmunes tienen una probabilidad de transmisión del 7- 10%, mucho más alta por los bajos niveles de anticuerpos maternos.

El inicio de los síntomas en estos neonatos es usualmente entre las 2 a 8 semanas de edad y dentro del cuadro clínico tenemos:

- Dificultad alimentarse
- Vómitos
- Diarrea
- Irritabilidad
- Anemia
- Trombocitopenia
- Hiperbilirrubinemia
- Esplenomegalia

Desde el año 2000 se han reportado solo 5 casos en los EUA, donde el último caso fue reportado en esta publicación y se trató de una inmigrante Guatemalteca que tenía antecedentes malaria y recaídas de la misma previo a llegar a los EUA.(15)

10.7 DIAGNÓSTICO MALARIA

La historia clínica, examen físico y exámenes de laboratorio pueden ser útiles en determinar si la malaria debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de una paciente enferma. Sin embargo no hay síntomas o signos patognomónicos para esta enfermedad, por lo que para un diagnóstico certero se debe incluir la detección de los parásitos de la malaria.

Las pruebas que actualmente nos detectan estos parásitos son:

- Frotis de sangre periférica: donde con una gota de sangre, se puede evaluar diversos parámetros y se utiliza tanto la extensión por gota fina y gota gruesa
- Test de diagnóstico rápido: donde básicamente lo que detectan son antígenos del parásito. Tienen la gran ventaja que no requieren electricidad, o un laboratorio, se tiene un resultado en 15-20 minutos y puede ser interpretado casi que por cualquier persona. Al ser una prueba que reporta un resultado cualitativo tenemos la desventaja de que por ejemplo no se nos reporta la densidad del parásito, que es un importante factor pronóstico. Con las que contamos en la actualidad tenemos:
 - Antígenos Proteína 2 rica en histidina, que es específico para *P. falciparum*.
 - DHL plasmodim
 - Aldolasa plasmodium
- Test moleculares: como la PCR ,los cuales son muy limitados a laboratorios específicos más que todo con fines epidemiológicos, comp estudios de drogas y vacunas antimaláricas.

EXTENSIÓN GOTA FINA

- La extensión de gota fina mantiene la integridad y morfología del eritrocito, por lo que los parásitos son vistos dentro del eritrocito. Esta prueba permite por lo tanto identificar el tipo de Plasmodium de acuerdo a características morfológicas específicas que presentan cada uno de los Plasmodium y la densidad del mismo.

EXTENSIÓN GOTA GRUESA

- En este frotis se presentará lisis mecánica del eritrocito, por lo que se podrá observar el parásito pero usualmente fuera del mismo. No permite identificar el tipo de Plasmodium, pero sin embargo el microbiólogo puede estimar la densidad del parásito, talvez no tan exacto como con la gota fina.
- La densidad del parásito, se correlaciona con la severidad de la enfermedad y debería ser utilizada durante y después del tratamiento para documentar la resolución de la infección. De hecho la OMS malaria severa por *Falciparum* cuando hay >2% ó 100 000 parásitos/ microL en zonas de baja transmisión y >5% ó 250 000 parásitos/ microL en zonas holoendémicas. La CDC sin embargo define malaria severa como Cindependientemente de la región. (16)

10.8 TRATAMIENTO MALARIA EMBARAZADA

Tenemos 4 grandes grupos de medicamentos que podemos utilizar para la malaria, estos son:

- Derivados Quinolíticos; aquí se incluye la cloroquina, quinina, quinidina, mefloquina, entre otros, en cuanto a su mecanismo de acción inhiben la actividad de la hemo-polimerasa en la vacuola alimenticia del parásito malárico, interfiriendo en la conversión del hemo (intermediario tóxico producido durante la degradación de la hemoglobina) en la hemozoína no tóxica o pigmento malárico, la mayor parte de estas drogas además son eficaces frente a las formas eritrocíticas de las 4 especies de plasmodio. La primaquina actúa sobre las formas intrahepáticas (hipnozoítos) y posee acción gametocida. La cloroquina es segura en todos los trimestres del embarazo y es la recomendada por la CDC como el tratamiento de elección en todas las malarías no complicadas que son sensibles al falciparum y la quinina en todas aquellas que son resistentes.
- Antifolatos: Pirimetamina, sulfonamidas, dapsona, proguanil y la combinación pirimetamina-sulfadoxina. Tienen acción sobre formas intrahepáticas del parásito, excluyendo los hipnozoítos. La pirimetamina es además gametocida, con lo cual previene la transmisión por el mosquito y el mantenimiento de la enfermedad en el hombre (profilaxis verdadera).
- Derivados de la artemisinina: Artemisinina, artemetero y artesunato, estos tienen el mismo mecanismo de acción que los quinolíticos.
- Antibióticos: Clindamicina, tetraciclinas. Tienen efecto sinérgico con los derivados quinolíticos. Clindamicina categoría B por lo que es seguro durante el embarazo y tetraciclinas no se deberían de utilizar en la medida de lo posible por ser categoría D.

La selección del tratamiento durante la gestación debe ser basado en:

- En la región
- Sensibilidad y resistencia de los fármacos
- Considerar riesgos vs beneficios
- Fármacos contraindicados durante la gestación

De acuerdo al contexto clínico la CDC y la OMS han propuesto diversos esquemas para la paciente embarazada con malaria:

- Malaria no complicadas cloroquina sensible a *P. falciparum*: la recomendación es utilizar cloroquina a dosis de 600 mg Stat y luego 300 mg 6-24-48h (completar 1500 mg)
- Malaria no complicada resistente a *P. Falciparum*: se recomienda Sulfato de quinina 542mg Tid x 7 d con Clindamicina 20mg/kg 3 dosis x 7 días .
- Malaria severa: la CDC recomienda gluconato de Quinidina iv, con clindamicina iv, vigilando la paciente por hipoglicemias ya que con la quinidina es más

probable que genere esta complicación, mientras que la OMS lo que recomienda para estos casos es artesunato ó quinina IV.

Las medidas de prevención para la paciente embarazada van a estar dirigidas en el estado inmunitario de la paciente:

- La paciente embarazada no inmunizada, en primera instancia se le recomienda no viajar a zonas endémicas, de tener que hacerlo se le recomienda utilizar profilaxis con cloroquina en áreas de malaria sensible a este fármaco de no ser así se recomienda Mefloquina. Además se le debe de aconsejar evitar el contacto con el mosquito, este usualmente pica en la noche por lo que se recomienda no exponerse entre el atardecer y el amanecer utilizando medidas como repelentes a base de toluamida, dormir con aire acondicionado o con covertizos .

La paciente embarazada inmunizada: lo que cambia es la profilaxis que debe ser implementada con pirimetamina- sulfadoxina.

10.9 REFERENCIAS

- 1-Biography of Alphonse Laveran». The Nobel Foundation. Nobel foundation. Accessed 17 July 2014.
- 2-Biography of Ronald Ross». The Nobel Foundation. Accessed 17 July 2014.
- 3-Kasper,D.Harrison Principios de Medicina Interna.Mc Graw Hill.16 Edición.2006
- 4- <http://mosquito.who.int.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/>. (Accessed on May 08, 2008).
- 5- Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, Hkirijaroen L, Looareesuwan S, White NJ. The effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. Lancet. 1999;10:546–549. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09247-2.
- 6- WHO guidelines for the treatment of malaria. Geneva, World Health Organization, 2010. http://whqlibdoc.who.int.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/publications/2010/9789241547925_eng.
- 7-Rogerson S. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity..Infection. Thelancet.com.Vol 7.2007.
- 8.Schantz J, Nour N. Malaria and Pregnancy: A Global Health Perspective. Rev Obstet Gynecol. 2009 Summer; 2(3): 186–192.
- 9- Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, Tall A, Fontenille D, Roussilhon C, Spiegel A, Trape JF. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period.N Engl J Med. 2000
- 10-Egwunyenga OA, Ajayi JA, Duhlińska-Popova DD. Malaria in pregnancy in Nigerians: seasonality and relationship to splenomegaly and anaemia. Indian J Malariol. 1997
- 11- McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, Ashley EA, Rijken MJ, Boel M, Simpson JA, Paw MK, Pimanpanarak M. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. Lancet Infect Dis. 2012
- 12- Suguitan AL Jr, Cadigan TJ, Nguyen TA, Zhou A, Leke RJ, Metenou S, Thuita L, Megnekou R, Fogako J, Leke RG, Taylor DW. Malaria-associated cytokine changes in the placenta of women with pre-term deliveries in Yaounde, Cameroon. Am J TropMed Hyg. 2003
- 13- Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. Am J Trop Med Hyg. 2001
- 14- Umbers AJ, Aitken EH, Rogerson SJ. Malaria in pregnancy: small babies, big problem. Trends Parasitol. 2011 Apr;27(4):168-75. doi: 10.1016/j.pt.2011.01.007. Epub 2011 Mar 4.

15- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital malaria—Nassau County, New York, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Apr 22

TEMA XI: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y EMBARAZO

10.1 DEFINICIÓN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Actualmente la sociedad española de nefrología define la enfermedad renal crónica, como la disminución de la función renal expresada en alguno de los siguientes 2 criterios:

- Alteración del filtrado glomerular, cuando se encuentre $< 60 \text{ ml/mit}/1,73 \text{ m}^2$
- Daño renal persistente durante al menos 3 meses documentado por:
 - Método directo: biopsia renal

Método indirecto: con marcadores como la albuminuria ó proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario ó estudios radiológicos.(2)

10.2 ETIOLOGÍA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Dentro de las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica tenemos:

- Nefropatía diabética: debe sospecharse cuando tenemos antecedentes de diabetes, proteinurias y retinopatía pregestacionales. Además es en la actualidad la causa principal de ERC que culmina en estadios terminales y la principal causa de enfermedad renal crónica
- Nefropatía Hipertensiva: pacientes hipertensas crónicas o cifras elevadas antes de las 20 semanas de gestación con proteinuria.
- Enfermedad glomerulares no diabéticas: dentro de este grupo se incluyen todas las glomerulonefritis, que pueden ser causadas por diversos mecanismos fisiopatológicos como por ejemplo causas inmunitarias como es el caso de la glomerulonefritis membranoproliferativa ó tipo II, secundaria a activación persistente del complemento.
- Enfermedad Renal Poliquística: es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, se ha descrito una prevalencia de 1: 800 en todos los grupos étnicos.
- Nefropatías Tubulo-Intersticiales: como su nombre lo dice en esta nefropatía se afecta principalmente los túbulos y el intersticio en mayor medida que los glomérulos. La pueden causar distintas entidades, una de las más importantes es la exposición de toxinas endógenas como, exposición prolongada de AINES, algunos antibióticos betalactámicos, quinolonas, vancomicina, entre otros y también intoxicaciones con plomo.(3)

10.3 CLASIFICACIÓN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Una clasificación internacional reciente muy aceptada divide la enfermedad renal crónica en 5 etapas, que se definen de acuerdo al filtrado glomerular, calculado o estimado con distintas fórmulas.

Se considera enfermedad renal crónica avanzada los estadios 4 y 5 y de hecho se estima que 1 de cada 750 gestaciones se complica con una enfermedad renal que puede ir del estadio 3 al 5. Una de estas fórmulas es la de Cockcroft Gault que utiliza el peso corporal total como un sustituto o reflejo de la masa muscular, sin embargo como durante la gestación el peso se aumenta sin afectar la masa muscular, el resultado de esta fórmula no es tan exacto y más bien se sobrevalora la filtración glomerular hasta en 40 ml/mit. Por otro lado también podríamos utilizar la fórmula de MDRD que se basa en la superficie de área corporal, sin embargo como esta aumenta durante la gestación, el filtrado glomerular se subestimaría en promedio 12 ml/mit. A raíz de esto en la paciente embarazada con enfermedad renal crónica para clasificarla lo que se recomienda es enviar una orina de 24 horas para calcular el aclaramiento de creatinina y así estimar la filtración glomerular.(5)

Aunque esta es la clasificación que se recomienda actualmente, como vamos a ver más adelante muchos de los estudios más antiguos se basaron en viejas clasificaciones, la que más se utilizó fue la los niveles de creatinina séricos maternos y de acuerdo a esto clasificar las nefropatías en 3 grandes grupos de severidad:

- Nefropatía leve: creatinina menor de 1.5 mg
- Nefropatía moderada: creatinina entre 1.5 -2.5mg/dl

Nefropatía severa: creatinina mayor 2,5 mg/dl

10.4 PREVALENCIA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Diversos estudios de poblaciones, han demostrado una elevada prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en la población en general en sus diferentes estadios y de hecho se estima que afecta en promedio a un 10% de población adulta. Por ejemplo en el estudio EPIRCE español, se documentó una prevalencia del 8.36%, mientras en los Estados Unidos esta fue del 11% y en el Reino Unido 7.94%. Vean además que el estadio que predominó fue el 3 en todos estos países.

A raíz de los resultados anteriores, surge la siguiente pregunta ¿ Que tan frecuente son las nefropatías crónicas durante la gestación?

En una de las publicaciones del Journal de Nefrología del 2012 se documentó que la enfermedad renal crónica afecta al 3% de las mujeres entre 20 a 39 años en los Estados Unidos y como vimos anteriormente 1 de cada 750 gestaciones se complicará con una nefropatía del estadio 3 al 5. Teóricamente más de una embarazada por cada 30 se complicara con una enfermedad renal crónica, como consecuencia de que muchas contemplan tener su primera gestación a edades más avanzadas o secundario también a la mayor cantidad de casos y cada vez más a menores edades de diabetes tipo 2 que se asocia con nefropatía diabética.(6)

En este estudio retrospectivo randomizado que evaluó nefropatas que se embarazaban(169) vrs 506 sanas que se embarazaron, en el Hospital Estatal de Washington un poco viejo, sin embargo al revisar la bibliografía uno concluye que no hay tantos estudios de nefropatas que se embarazan, primero por que,para que se asocien ambas condiciones es bastante infrecuente y segundo no todas las personas hacen estudios en embarazadas más que todo por un tema de ética principalmente todos aquellos experimentales, en este estudio tuvieron una incidencia de enfermedad renal en el embarazo de 0,03% y dentro de las complicaciones más frecuentemente documentadas en el grupo de las nefrópatas se documentó mayor probabilidad de: preeclampsia, parto pretérmino, disfunciones de la labor y mayor tasa de cesáreas. En cuanto a los neonatos de estas nefrópatas estos tuvieron mayor probabilidad d ser pequeños para la edad gestacional y de tener puntuaciones en el Apgar menores de 7 a los 5 minutos.

La enfermedad renal durante el embarazo puede ser causada en cualquiera de los 3 escenarios clínicos:

- Enfermedad renal preexistente, osea diagnosticada previo a la concepción, la cual en caso de que la paciente quiera un embarazo planeado, nos da la oportunidad de previo al mismo compensarla, osea potimizar sus cifras tensionales, con los antihipertensivos idóneos y estabilizar la función renal.
- Enfermedad renal crónica diagnosticada por primera vez durante la gestación y que paso desapercibida previo a la gestación

Lesión renal aguda que puede ser causada por múltiples condiciones, como deshidratación secundaria a una hiperemésis gravídica o una de las más frecuentes secundaria a preeclamsia.

10.5 EFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En este estudio del New England Journal Medicina, publicado en el año 1996, se evaluaron 82 gestaciones con enfermedad renal primaria preexistente y que tenían al inicio del embarazo ó en la primera visita prenatal un promedio de creatininas de al menos 1.5 mg/dl,

por lo que todas presentaban una enfermedad renal crónica moderada a severa según la vieja clasificación de la enfermedad renal crónica. En este estudio todas las pacientes que tuvieron creatininas séricas mayores de 2 mg/dl al inicio del embarazo presentaron mayor deterioro de la función renal, manifestado por hipertensión y proteinurias mayores de 3 gramos en 24 horas. Este estudio demostró que la exacerbación de la enfermedad renal crónica era mucho mayor en las pacientes con estadios moderados o severos a diferencia de las leves donde se corroboró que esto ocurría infrecuentemente. A pesar de estos resultados estas pacientes tuvieron una tasa de sobrevivencia infantil del 93%.⁽⁸⁾

En esta revisión del 2013 se analizó las implicaciones que tiene el embarazo en pacientes nefrópatas crónicas según el estadio de la enfermedad basado en la clasificación más reciente. De hecho se documentó que la probabilidad de exacerbación de la nefropatía de fondo tiene una relación directamente proporcional con el estadio de la enfermedad, o sea que mayor estadio mayor exacerbación. Por ejemplo una paciente con enfermedad renal crónica leve ó estadio II van a tener un empeoramiento de su proteinuria e hipertensión de base hasta en un 33%, además de un deterioro reversible en 8% y progresión a estadios avanzados ó V, posterior al embarazo, hasta en un 3% de los casos.

En enfermedades renales crónicas moderadas ó estadio III, la probabilidad de deterioro renal alcanza hasta 25 – 38% y progresan a estadios avanzados un 10% de las pacientes.

En aquellas con enfermedad renal crónica severa ó estadio IV hasta el 82% de las pacientes en este grupo van ser hipertensas, presentarán deterioro renal, durante la gestación o postparto hasta el 75% de los casos y la probabilidad de progresar a un estadio terminal o estadio V será de hasta un 40%.⁽¹⁰⁾

En este estudio multicéntrico de cohortes publicado en el año 2007 en el American Journal de enfermedades Renales, el objetivo fue evaluar embarazadas con estadios de enfermedad renal crónica del 3 al 5 y determinar los resultados maternos y fetales ; se evaluaron 49 mujeres las cuales se observaron por un periodo de tiempo de 27 años, donde los criterios de inclusión fueron: blancas no diabéticas, con tasas de filtración glomerular estimadas por debajo de 60 ml/mit . En el periodo preconcepcional las creatininas y la TFG promedio de las pacientes fue de 2.1 mg/dl y 35 ml/ mit. En cuanto a las conclusiones de dicho estudio fueron que la disminución en la TFG general no fue significativa cuando se comparó esta en la concepción vrs el postparto. Sin embargo en el subgrupo de mujeres que tenían antes de la concepción la presencia de aclaramientos por debajo de 40 ml/mit y orinas de 24 horas mayor de 1 g concomitantemente y no de manera aislada ,tuvieron una caída acelerada en la TFG en el postparto así como menores intervalos de tiempo en el inicio de la terapia con diálisis, por lo que se les debería desaconsejar la gestación.⁽⁹⁾

El mecanismo por el cual el embarazo acelera la progresión de la enfermedad renal crónica moderada a severa es desconocido. Sin embargo desde el punto de vista fisiopatológico, la paciente no gestante que tiene una enfermedad renal crónica tendrá periodos prolongados de

vasodilatación renal, principalmente a nivel de la arteriola aferente, que llevarán a un incremento de la presión intraglomerular, exacerbando aún más la enfermedad.

Por otro lado, en la paciente embarazada sana vamos a tener una reducción en el tono de ambas arteriolas, tanto la aferente como la eferente, sin incremento en la presión intraglomerular.(10)

Cuando una paciente nefrópata se embaraza, presentará no solo vasodilatación de la arteriola aferente sino también de la eferente que resultará en un incremento aún mayor de la presión intraglomerular y por ende contribuyendo a una disminución de la función renal .

Cualquiera que sea el mecanismo, el embarazo ejerce efectos adversos principalmente en los estadios moderados y severos de la enfermedad, en la mayoría de los casos independientemente de la causa de la enfermedad. Una vez que la declinación en la función renal inició, no se puede predecir si esta revertirá aún finalizando el embarazo, ya que se ha visto que mujeres que inician diálisis durante la gestación por enfermedad renal progresiva, usualmente la continúan durante el postparto.(12)

10.6. EFECTOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SOBRE GESTACIÓN

En la misma publicación que vimos anteriormente del New England Journal del año 1996, que evaluó 82 gestaciones con nefropatía crónica preexistente y correlacionó los niveles de creatinina séricos previo a la gestación o en la primera visita general, ósea donde se utilizó la vieja clasificación, se determinó que las principales complicaciones se daban en las pacientes con deterioro renal moderado y severo y las más frecuentes fueron: parto prematuro 59%, cesárea 59%, restricción crecimiento 37% y preeclampsia hasta en el 40% de los casos.(8)

Cuando analizamos la enfermedad renal crónica y sus probables complicaciones obstétricas, basados en la clasificación actual, hay una relación directamente proporcional, ósea a mayor severidad mayor probabilidad de complicaciones. Cuando tenemos una ERC leve, la probabilidad de complicaciones como prematuridad, bajo peso al nacer y muerte fetal estará discretamente aumentada, cuando las comparamos con las pacientes sin patología y tendrán una probabilidad de tener un feto sano hasta en el 98% de los casos. Mientras que en las ERC moderadas, la probabilidad de prematuridad, bajo peso al nacer y muerte fetal , será de un 55%,37% y 6% respectivamente. En las severas el riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer será de un 73% y 57% respectivamente, con la probabilidad de tener un feto sano en un 64%.(10)

Una de las complicaciones con las cuales se han asociado las nefropatías crónicas es con la mayor probabilidad de trastornos hipertensivos del embarazo.En este meta-análisis, publicado en el 2011 en el Journal de la Sociedad Americana de Nefrología, se incluyeron 13 estudios observacionales, que evaluaban la relación de más 2600 nefrópatas crónicas que se embarazaban y el riesgo de desarrollar complicaciones maternas y fetales. Doce de los 13 estudios reportaron hasta 5 veces más de probabilidad de desarrollar hipertensión

gestacional, preeclampsia, eclampsia y muerte materna en las nefrópatas cuando se comparó con pacientes con gestaciones normales.(13)

A raíz de los resultados que acabamos de ver, en aquella paciente embarazada con una nefropatía crónica ya diagnosticada, que inicia con exacerbación de su hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de edad gestacional, vamos a tener ante nosotros uno de los mayores retos diagnósticos, debido a que podríamos plantearnos 2 posibilidades diagnósticas. Presentará la paciente una exacerbación de su nefropatía preexistente o más bien tiene una preeclampsia sobreagregada.

El diferenciar ambas entidades tiene importantes consecuencias, desde el punto de vista clínico, el cuadro de una preeclampsia es mucho más agresivo y en todos aquellos casos severos el tratamiento va a ir enfocado en terminar el embarazo, mientras que en la exacerbación de la nefropatía el cuadro es más leve y usualmente con tratamiento conservador y compensatorio es más que suficiente.

Ante la dificultad de diferenciar entre ambas entidades desde el punto de vista clínico, en este estudio publicado en el año 2012 en la revista de la Sociedad Internacional Nefrología(14), realizado en el Servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Santa Anna, perteneciente a la Universidad de Turin, Italia, se postuló que el medir ciertos factores placentarios tanto angiogénicos como antiangiogénicos nos permitiría diferenciar ambas condiciones. Recordemos que en embarazos con una placentación normal, se requiere una proliferación extensa de la vasculatura uterina, proceso que es facilitado por varios factores sintetizados por la placenta, conocidos como factores angiogénicos como el Factor de crecimiento vascular y el factor de crecimiento placentario, el cual aumenta hasta la mitad del III trimestre del embarazo y en muchos menores concentraciones se sintetiza un factor antiangiogénico conocido como la tirosina quinasa 1, el cual se incrementa continuamente al progresar la gestación pero con concentraciones mucho más bajas que los factores angiogénicos, por lo tanto en condiciones normales la balanza está inclinada hacia la síntesis de los factores angiogénicos o que promueven la proliferación de la red vascular uteroplacentaria. Este mismo proceso es el que debería de ocurrir en las pacientes con ERC ya que la placentación no se encuentra alterada.

Sin embargo la, en la relativa hipoxia que ocurre durante la preeclampsia se invierte la balanza anterior, originando mayor síntesis de tirosina quinasa 1 soluble similar al fibrinógeno (SFLT-1) factor antiangiogénico que va a competir también con los receptores de los factores angiogénicos que se sintetizan en menores concentraciones, ejerciendo un efecto antagónico. La magnitud del incremento de la tirosina quinasa se correlaciona con la severidad de la enfermedad.(14)

En este estudio se utilizaron los niveles de factor de crecimiento placentario y la tirosina quinasa 1, para diferenciar si embarazadas con ERC presentaban una preeclampsia o más bien una exacerbación de su enfermedad .

Se determinó además que la relación tirosina quinasa 1/ factor de crecimiento placentario se eleva solamente en caso de una preeclampsia y 5 semanas antes del inicio clínico de la misma.

Los valores de corte individuales para diferenciar una preeclampsia de ERC fueron:

- Para la tirosina quinasa 1 7715 picogramos/ mililitro
- Para Factor de crecimiento placentario 88.15 picogramos/ mililitro

En el estudio se evaluaron 95 pacientes, las cuales se dividieron en 3 grandes grupos:

- 34 pacientes conocidas sanas que desarrollaron preeclampsia después de las 20 semanas de gestación, por presentar hipertensión y proteinuria concomitante.
- 23 embarazadas con ERC diagnosticadas previo a la gestación y que presentaban hipertensión y proteinuria mayor 300 mg/24h, con clínica o laboratorios sugestivos de preeclampsia.
- 38 mujeres sanas sin embarazos con comorbilidades.

Estos fueron los resultados: los niveles de tirosin quinasa 1 en las pacientes con preeclampsia estuvieron 5x más incrementados que en las pacientes con ERC y en las sanas, mientras que el Factor crecimiento placentario disminuyó en la preeclampsia hasta 17 veces cuando se comparo con los otros 2 grupos y la relación tirosin quinasa/PIGF estuvo 25 veces más elevada en las preeclampticas que en los otros dos grupos.

Por lo tanto en este estudio se concluyó que la preeclampsia y la ERC afectan el embarazo de manera diferente y que ahora somos capaces de distinguir ambas entidades utilizando la relación tirosina quinasa 1 / PGIF tomando como punto de corte 148 picogramos/ ml.(14)

Esta publicación del American Journal de Obstetricia y Ginecología, de Febrero del presente año, un estudio Taiwanes de 13 633 embarazadas que presentaron alguno de los diversos trastornos hipertensivos del embarazo durante los años 1998 al 2002 y el objetivo fue determinar la relación que tenían estas patologías con la probabilidad de generar Enfermedad Renal crónica avanzada en los siguientes 11 años una vez finalizado su embarazo.

De todos los trastornos la preeclampsia fue el más frecuente y en general los diversos trastornos hipertensivos tenían una incidencia de enfermedad renal crónica avanzada en los subsiguientes 11 años 15 veces mayor cuando se comparó con pacientes embarazadas sanas y cuando se evaluó cada uno de los trastornos por individual la probabilidad fue:

- Hipertensión gestacional: 5.82 x
- Preeclampsia/ eclampsia: 9.46 x
- Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada : 44.7 x

- Hipertensión arterial crónica: 15.99 x(13)

Los motivos por los cuales se considera que la hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobregregada tiene el peor pronóstico es por:

1. La disfunción endotelial causada por la hipertensión crónica
2. La acelerada isquemia renal secundaria a la preeclampsia(15)

10.7 ASESORAMIENTO PRECONCEPCIONAL ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Siempre que sea posible, el embarazo en estas pacientes debe reservarse en algún momento donde los posibles riesgos sean mínimos. Además lo recomendable es que estas pacientes sean asesoradas antes y durante la gestación por un especialista en medicina materno fetal y el nefrólogo.

Aquellas pacientes con ERC y función renal preservada no tienen contraindicación para la gestación. En el otro lado de la moneda, las pacientes con ERC y alteración de la función renal, principalmente aquellas con enfermedad severa o moderada ó con creatininas séricas > 2 ,se les debe aclarar la probabilidad de hasta un 33% de requerir diálisis en el primer año postparto y además de la gran probabilidad de tener un parto prematuro.(10)

MEJOR MOMENTO CONCEBIR EN LA NEFRÓPATA

Algunas recomendaciones específicas del mejor momento de concebir según el tipo de nefropatía ó condición son las siguientes:

- Síndrome nefrótico: el embarazo debe ser retrasado, hasta que la paciente este con un tratamiento adecuado que la tenga compensada
- Nefropatía diabética: deben tener un control glicémico óptimo y de sus cifras tensionales. Se debe desaconsejar la gestación si tienen creatininas > 1.5 mg/dl o TFG< 60 ml/mit ó hipertensión no controlada.
- Nefritis lúpica: embarazo cuando se encuentre estable de la enfermedad con ausencia de crisis por al menos 6 meses, ya que se asocia con menor probabilidad de crisis y menor cantidad de complicaciones obstétricas si pasa este tiempo sin crisis.
- Diálisis: en estas circunstancias a estas pacientes, se les debe explicar la gran posibilidad que tienen de presentar complicaciones durante la gestación. De hecho se dice que los resultados perinatales son mucho mejores cuando la concepción se da previo al inicio de la diálisis que durante la misma(73,6% vrs 40.2%). Y otro punto importante es que la modalidad de diálisis no tiene ningún impacto en los resultados perinatales, alcanzando tasas similares la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Por

último a estas pacientes se les debe aconsejar que de quedar embarazadas después del trasplante renal les da un mejor pronóstico en el embarazo.

- Trasplantadas renales: por lo menos 1 año post-trasplante ya que se ha asociado con mejores resultados obstétricos y menor probabilidad de rechazo del órgano.(10-11)

REVISIÓN MEDICACIÓN PACIENTES

- Uno de los componentes más importantes del asesoramiento preconcepcional, es realizar un análisis de la gran variedad de fármacos que utilizan estas pacientes .

ANTIHIPERTENSIVOS

Se dice que la piedra angular en el tratamiento de la paciente nefrótica crónica, es un adecuado control de sus cifras tensionales, por eso un gran número de estas pacientes van a utilizar antihipertensivos, algunos de los más utilizados por ejemplo por su eficacia los IECAS y ARA II, no solo para controlar las cifras tensionales sino también estabilizar o reducir la proteinuria por ejemplo. De hecho en diversos estudios se habla de la importancia de que las pacientes tengan valores de cifras diastólicas entre 80 a 90 mm/Hg antes ó durante la concepción , ya que al manejarlas así tienen mayor probabilidad de embarazos exitosos.

- IECAS/ARA II: estos son considerados Categoría D según la FDA, por lo tanto están contraindicados durante la gestación o al menos deben cambiarse durante el periodo periconcepcional. Dentro de sus efectos adversos fetales se han relacionado con displasia tubular renal fetal, oligoamnios, contractura de extremidades e hipoplasia pulmonar.
- Por lo tanto otras opciones como la Metil-Dopa, bloqueadores de los canales de calcio o betabloqueadores son válidos gracias a su seguridad.(16)

INMUNOSUPRESORES

A pesar del relativo estado de inmunotolerancia provocado por el embarazo, los fármacos inmunosupresores para pacientes con trasplante renal ó glomerulonefritis que se embarazan deben ser continuados, por ser su beneficio mayor que el riesgo, sin embargo ante la probabilidad de anomalías fetales, dado que prácticamente todos atraviesan la placenta, debemos de explicarle estos efectos a la paciente. Algunos de los más utilizados tenemos:

- Azatioprina: se considera categoría D según la FDA, se asocia con linfopenias neonatales transitorias. A pesar de esto se considera seguro durante la gestación.
- Ciclosporina: se considera Categoría C según la FDA y también se asocia con trastornos inmunitarios transitorios en el feto, también a pesar de esto se considera seguro en el embarazo
- Ciclofosfamida: el cual se considera uno de los tratamientos de primera línea de las pacientes con nefritis lúpica activa. Se considera categoría D según la FDA, se asocia a ectrodactilia por lo que debe ser evitado en el I trimestre de la gestación a menos que sea una condición donde su utilización ofrezca más beneficios que riesgos. Se ha asociado con infertilidad, sin embargo se ha demostrado que los factores predictores más importantes son la dosis y pacientes mayores de 32 años cuando utilizan esta medicación.
- Prednisona, categoría C y se asocia principalmente con labio y paladar hendido.(16)

Algo que también podemos implementar en este grupo de pacientes de alto riesgo, es la aspirina a bajas dosis, desde 75mg-150 mg por día, ya que nos reduce el riesgo de preeclampsia hasta en un 17%, beneficiándose aún más las pacientes con nefritis lúpica. (16)

10.8 MANEJO MÉDICO ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA GESTACIÓN

Las guías para el manejo médico en este grupo de pacientes han sido basadas en estudios observacionales retrospectivos y en las recomendaciones aportadas por algunos entes clínicos como el Royal College de Obstetricia.

CONTROL CIFRAS TENSIONALES

En cuanto al control de las cifras tensionales, recordemos no utilizar los ARA II y los IECAS por todos los efectos adversos que vimos anteriormente. Podemos utilizar lo que es la metildopa, calcio antagonistas, hidralazina y labetalol. En caso de requerir diuréticos, debemos ser bastante cautelosos ya que pueden generar hipovolemia. Las cifras metas para todas estas pacientes deben de ser menores 140/90 mm/Hg

Se deben enviar laboratorios control como hemograma, PFR, albúmina, EGO, urocultivo y orina 24 horas cada 4 semanas.(11)

INDICACIONES PARA HOSPITALIZACIÓN

Se debe tener un bajo umbral para hospitalizar estas pacientes. Las 2 indicaciones médicas más frecuentes de hospitalización son:

1. Incrementos en las cifras tensionales

2. Deterioro súbito de la función renal: el cual puede ser provocado por infección, deshidratación, desbalance hidroelectrolítico o obstrucción.(11)

MANEJO ANEMIA SECUNDARIO ERC

La anemia es una de las complicaciones presentes casi en el 100% de las pacientes nefrópatas con ERC avanzada, principalmente secundario a la disminución en la producción de eritropoyetina y a la reducción en la vida media del eritrocito, esta se llega a exacerbar aún más durante la gestación.

El objetivo en esta pacientes es mantener hemoglobinas por encima de 10 mg/dl, sin embargo cuando esta disminuye por debajo de 8 mg/dl, usualmente vamos a requerir repetidas transfusiones sanguíneas, que no es la mejor opción para estas pacientes ya que las puede exponer a mayor probabilidad de infecciones, sobrecarga de hierro, síntesis de anticuerpos que más bien nos podría generar mayor probabilidad de un rechazo en caso de que la paciente posteriormente se someta a transplante renal.

Ante esto ha surgido el uso de eritropoyetina recombinante, la cual en diversos estudios se ha corroborado que es segura durante la gestación. Dentro de los efectos adversos maternos puede producir hipertensión y convulsiones, por lo que debe ser contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada. Debe ser utilizada cuando los valores de hemoglobina caen por debajo de 8 mg/dl ó hematocritos por debajo de 25%, el objetivo como se mencionó es mantener hemoglobinas mayores de 10 mg/dl. Y siempre debe ser administrada con hierro intravenoso.(18)

INDICACIONES DIÁLISIS DURANTE GESTACIÓN

Las indicaciones para diálisis aguda durante la gestación son similares a las pacientes no embarazadas, las cuales son:

- Acidosis metabólica refractaria
- Alteraciones metabólicas persistentes
 - Hiperkalemias refractarias
 - Hipercalcemias , hipocalcemias refractarias
 - Hiperfosfatemia
- Sobrecarga de volumen con ICC
- Edema agudo pulmón refractario a diuréticos(11)

INDICACIÓN BIOPSIA RENAL GESTACIÓN

La biopsia renal raramente se indica durante la gestación. Las 2 indicaciones claras donde se ha visto algún beneficio son:

1. Pacientes con deterioro renal inexplicable durante la gestación, sin antecedentes conocidos de nefropatías pregestacionales.
2. Síndrome nefrótico sintomático de origen desconocido. Ya que el conocer la etiología nos ayudaría a determinar si le damos a la paciente o no esteroides, por ejemplo si no le tomamos biopsia y le iniciamos esteroides empíricos, en caso de ser una amiloidosis nos exacerbaría en problema.

Si se determina realizar una biopsia renal, la recomendación es realizarla antes de las 30 semanas, donde la tasa de complicaciones es similar al de las pacientes no gestantes, de aproximadamente un 5%(17). Las complicaciones más frecuentes son hematuria macroscópica, hematoma perirrenal y dolor severo en flanco .(18)

10.9 MANEJO OBSTÉTRICO

En cuanto al manejo obstétrico, estas pacientes deben ser valoradas de inmediato se dan cuenta que están embarazadas. La frecuencia de las visitas debe ser cada 2 semanas hasta la semana 32 y semanalmente a partir de esa edad gestacional.

Los ultrasonidos de rutina y posterior a la semana 28 , debe realizarse cada 3-4 semanas, que de descartar restricción del crecimiento no hay por que aumentar su frecuencia.

La piedra angular en el tratamiento de estas pacientes es el control de las cifras tensionales, que deben de estar por debajo de 140/90 mm/Hg, manteniendola con cualquiera de los fármacos disponibles ya sea metildopa, calcio antagonistas, hidralazina o labetalol.

En cuanto a la prevención de parto prematuro, considerar en estas pacientes la prevención con progesterona.

En ausencia de deterioro materno o fetal, el parto debe ser planeado en la medida de lo posible al término o lo más cercano posible del mismo. El parto vaginal no es una contraindicación para estas pacientes por lo que la cesárea debe ser reservada para indicaciones obstétricas.

Durante el postparto estas pacientes deben de tener una adecuada anticoncepción .(11)

10.9 REFERENCIAS

1. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May;20(3):209-14. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012. Review. PubMed PMID: 23928384; PubMed Central PMCID: PMC4089195.
2. Alcazar R, Orte L, Otero A. Enfermedad Renal crónica avanzada. 2008. Guías SEN. Sociedad Española de nefrología.
3. Kasper, D. Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 16 Edición. 2006
4. Hall M, Brunskill N. Renal disease in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, Volume 23, Issue 2, 31 – 37
5. Castellano G, Losappio V, Gesualdo L. Update on pregnancy in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(4):253-60. doi: 10.1159/000327904. Epub 2011 Jun 21. Review. PubMed PMID: 21691128.
6. Bramham K, Lightstone L. Pre-pregnancy counseling for women with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2012 Jul-Aug;25(4):450-9. doi: 10.5301/jn.5000130. Review. PubMed PMID: 22641575.
7. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998 Jul;12(3):277-87.
8. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996 Jul 25;335(4):226-32. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Mar 6;336(10):739. PubMed PMID: 8657238.
9. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, Ravani P. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007 Jun;49(6):753-62. PubMed PMID: 17533018.
10. Bili E, Tsolakidis D, Stangou S, Tarlatzis B. Pregnancy management and outcome in women with chronic kidney disease. *Hippokratia.* 2013 Apr;17(2):163-8. Review. PubMed PMID: 24376324; PubMed Central PMCID: PMC3743623.
11. Renu Singh , Yashodhara Pradeep. Pregnancy in women with chronic kidney disease. Clinical Queries: Nephrology Volume 1, Issue 3, July–September 2012, Pages 205–214

- 12-Vellanki K. Pregnancy in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May;20(3):223-8. doi: 10.1053/j.ackd.2013.02.001. Review. PubMed PMID: 23928386.
- 13-Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov;6
- 14- Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, Todros T, Piccoli GB. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int.* 2013 Jan;83(1):177-81. doi: 10.1038/ki.2012.348. Epub 2012 Sep 26.
- 15- Wu CC, Chen SH, Ho CH, Liang FW, Chu CC, Wang HY, Lu YH. End-stage renal disease after hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Feb;210(2):147.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.027. Epub 2013 Sep 20. PubMed
- 16- Bramham K, Lightstone L. Pre-pregnancy counseling for women with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2012 Jul-Aug;25(4):450-9. doi: 10.5301/jn.5000130.
- 17- Packham D, Fairley KF. Renal biopsy: indications and complications in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 Oct;94(10):935-9. PubMed PMID: 3689726.
- 18- Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol.* 2008 Aug;25(7):385-97. doi: 10.1055/s-0028-1083837. Epub 2008 Aug 22.
- 19- Cerdas, M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney International*, vol 68, supplement 97(2005), pp S31-33.

TEMA XII: ANAFILAXIS Y EMBARAZO

12.1 DEFINICIÓN ANAFILAXIA

Actualmente no hay una definición universal de anafilaxis, sin embargo se ha venido haciendo un intento por “universalizar” este concepto. Por ejemplo la Academia Americana de Alergias, Asma e inmunología la define como aquella reacción imprevista que pone en riesgo la vida, mientras que la Academia Europea de Alergología la define como aquella reacción inmediata de hipersensibilidad sistémica o generalizada que pone en riesgo la vida. Además también la escuela europea no recomienda el uso de la frase reacción anafilactoide, mientras que la Academia Americana si utiliza el término reacción anafilactoidea para todas aquellas reacciones corporales similares a la anafilaxis. no mediadas por inmunoglobulina E, la cual se considera como una de las desencadenantes de la anafilaxis.

¿QUE TAN FRECUENTE ANAFILAXIS?

La incidencia exacta de la anafilaxis es desconocida, sin embargo en esta revisión de la epidemiología de la Anafilaxis en los Estados Unidos, se concluyó que la incidencia en dicho país es de al menos 1.21%, además 42 millones de Estadounidenses están en riesgo de tener un shock anafiláctico en algún momento de sus vidas y anualmente fallecen 1500 pacientes por esta causa. (2)

12.2¿FRECUENCIA ANAFILAXIS EN EMBARAZO?

Al igual que con la población general, la incidencia real de anafilaxis durante la gestación se desconoce. Aun que se considera que es poco común, se cree que su frecuencia se viene incrementando principalmente por que día a día venimos utilizando cada vez más cantidad de fármacos para diversos fines desde el punto de vista obstétrico. Aunque las publicaciones son bastante escasas, esta revisión fue publicada en una de las Clínicas Norteamericanas de Inmunología y su objetivo fue determinar la cantidad de casos de anafilaxis en embarazadas que se dieron entre los años 2004 y 2005 en el estado de Texas. Se identificaron 19 casos, por lo que la prevalencia fue de 2,7 casos por cada 100 000 gestaciones. La penicilina y las cefalosporinas fueron el gatillo anafiláctico desencadenante en 11 de las pacientes , 2 se debieron a la oxitocina y el resto a antieméticos, antihipertensivos y agentes reumatológicos; 14 de las pacientes terminaron en cesárea para una probabilidad del 74%, no hubieron fallecidas.(3)

12.3 CAUSA ANAFILAXIS

En general la causa de la anafilaxis no se identifica hasta en 1/3 casos. Dentro de las posibles causas o alergenicos tenemos:

- Alimentos: son la causa más frecuentemente identificable hasta en un tercio de los casos, siendo el maní y los crustáceos los que más frecuentemente se documentan. Sin embargo también se ha reportado con algunos vegetales como zanahoria, apio, trigo, entre otros.
- Picaduras insectos: principalmente aquellos pertenecientes al orden Hymenoptera, como lo son las abejas, avispas y hormigas. De hecho se ha determinado que aproximadamente 25 a 50 personas en los Estados Unidos mueren por año por shock anafiláctico por esta causa,
- Fármacos: ocurre alergia a penicilina aproximadamente 1-5 casos por cada 10 000 tratados y 1 de cada 50 000 morirá por esta causa. También aproximadamente 0.9% de los pacientes que utilizan aspirina presentará algún cuadro de anafilaxia. Otro importante agente terapéutico que produce reacciones severas, son los medios de contraste, esto en aproximadamente 0,4% de los pacientes.
- Ejercicio: se ha reportado como causa de anafilaxis hasta en un 7% de los casos, por lo que es bastante frecuente.(4)
- Latex : en las últimas 2 décadas, el nuevo y más significativo agente causante de reacciones alérgicas y anafilaxis ha sido el latex , el cual es ampliamente utilizado en la manufactura de productos médicos. Se cree que la prevalencia de sensibilidad al latex en la población general es de 0.1-1%.(4)

CAUSAS ANAFILAXIS EMBARAZO

La anafilaxis durante la gestación se puede presentar en 3 periodos:

- 3 trimestres del embarazo antes de la labor y parto: las causas y frecuencia de anafilaxis es exactamente similar a los de la población general. Siendo la causa más frecuente los alimentos, picaduras de insectos, medicaciones como antibióticos y AINES y también el latex. Otras causas raras pero también reportadas tenemos las laminarias y el metrotexate.
- Labor y parto: la causa más común es medicamentosa específicamente antibióticos betalactámicos utilizados como la penicilina, ampicilina o cefalosporinas ya sea para profilaxis de la infección por streptococcus del grupo B ó para prevenir infección materna posterior a una cesárea. También se han reportado por el uso de oxitocina y agentes utilizados durante el perioperatorio como bloqueadores neuromusculares, anestésicos generales y clorhexidina. Poco frecuente pero reportado también anafilaxis por transfusiones sanguíneas.

- Postparto: es bastante rara, sin embargo si ocurre se da usualmente en los primeros 3 días postparto atribuido principalmente al rápido descenso de la progesterona. La principal causa es por el uso de AINES.

¿COMO ALERGENO Ó ANTÍGENO PRODUCE ANAFILAXIS?

- El ser humano para defenderse de las agresiones por agentes patógenos ó antígenos pone en marcha sus mecanismos de defensa, estos están constituido por las barreras naturales del cuerpo (piel y mucosas) y por factores de respuesta inmunológica inespecíficas ó innata (macrófagos, células dendríticas, entre otros) y la respuesta específica ó adaptativa (llevada a cabo por las células B y T). Su función consiste en tolerar lo propio y eliminar lo extraño, y lo hace a través de sus distintos componentes, que no actúan en forma independiente sino en conjunto con distintas estrategias para eliminar aquello que considera extraño. En determinadas circunstancias, dependiendo del agente y de la genética del paciente, el organismo reacciona en forma excesiva pudiendo ocasionar diversos tipos de daño, dando lugar a las reacciones de hipersensibilidad. Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en 4 tipos, en cada uno de ellos participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores solubles. La reacción de hipersensibilidad tipo I ó inmediata es la que ocurre en las reacciones alérgicas y anafilácticas. (4)

12.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I Ó INMEDIATA

La fisiopatología de esta reacción de hipersensibilidad tipo I inicia cuando se produce la entrada del antígeno usualmente por piel ó mucosas del tracto respiratorio ó gastrointestinal, o bien también por vía intravenosa al torrente sanguíneo en caso de un fármaco. Este antígeno es captado por las células presentadoras de antígenos, las cuales estimulan a los linfocitos Th2 a secretar citoquinas como la IL3, IL4, IL5, las cuales estimulan la síntesis de inmunoglobulina E por parte del linfocito B. El antígeno por lo tanto es captado por la inmunoglobulina y algo importante por considerar es que la Ig E esta compuesta por 2 cadenas polipeptídicas pesadas y 2 livianas, las cuales están enlazadas entre sí por puentes disulfuro. A nivel de la cadenas ligeras vamos a tener la porción Fab que por sus siglas en ingles significa fragmento de unión al anticuerpo y es valga la redundancia el sitio donde la Ig se une al anticuerpo. Por otro lado a nivel de las cadenas pesadas tenemos la porción conocida como Fc, la cual es la que se pega a la superficie del receptor de la célula efectora ya sean los mastocitos, basófilos ó macrófagos.

A partir de esta unión del complejo antígeno- anticuerpo con el receptor de superficie de la célula efectora, ya sea mastocito ó basófilo, inicia una transducción de señales, por medio de segundos mensajeros, que provocarán la degranulación de estas células, donde se sintetizan y liberan 3 grupos principales de mediadores vasoactivos e inflamatorios.

1. Mediadores preformados: la histamina es el mediador más importante en este grupo, es la encargada además de los síntomas inmediatos y de la mayoría de características

clínicas del shock anafiláctico. Hay 3 clases de receptores de histamina que de acuerdo a su activación así será su efecto en nuestro organismo

- H1: producirán
 - Constricción del músculo liso bronquial, intestinal y uterino.
 - Aumento permeabilidad vascular
 - Aumento producción de moco nasal
 - Espasmo arterias coronarias
 - Aumento quimiotáxis eosinofílica y neutrófila
- H2: su estimulación producirá:
 - Aumento frecuencia cardíaca
 - Disminución gasto cardíaco
 - Aumento moco vía aérea
 - Aumento permeabilidad vascular
- H3: estos receptores se encuentran en las neuronas del sistema nervioso central y tejidos periféricos. Su función es regular la síntesis y liberación de histamina.

2. Metabolitos derivados lípidos: se subclasifican en :

2.1 Leucotrienos: estos son sintetizados por la vía de la lipoxigenasa. Se asocian con:

- Constricción músculo liso bronquial
- Aumento permeabilidad vascular
- Aumento secreción moco en el aparato respiratorio

La acción de estos es lenta pero son tan potentes como la histamina en causar broncoconstricción, además potencia los efectos de la histamina.

2.2 Prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos: son sintetizados a partir del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa. Producen síntomas similares a los leucotrienos, de hecho la principal prostaglandina sintetizada en el ser humano es la PGD₂, la cual es hasta 30 veces más potente que la histamina en cuanto a su efecto broncoconstrictor.

2.3 Factor activador de plaquetas (PAF): asociado con

- Agregación plaquetaria
- Activación neutrófilos
- Disminución del gasto cardiaco
- Vasoconstricción coronaria
- Edema pulmonar
- Disminución distensibilidad pulmonar

De hecho se asocia al factor activador de plaquetas (PAF) como el responsable de la falla cardiaca tardía y letal asociada con anafilaxis; como se corroboró hace muchos años en este estudio publicado en el Journal de Farmacología Cardiovascular, donde se tomaron Cerdos Guinea los cuales fueron sensibilizados con ovalbúmina, compuesto al que son sumamente alérgicos estos animales. Posteriormente 14 días después ya sensibilizados se les pasó nuevamente este compuesto pero en esa ocasión en infusión intravenosa. A los 3 minutos de la infusión presentaron: gasto cardiaco reducido hasta en un 90%, presiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo aumentadas(indicativas de shock cardiogénico), electrocardiogramas con datos de isquemia miocárdica y bloqueos atrioventriculares. A los 10 minutos todos los animales habían fallecido.

Sin embargo previo a la exposición hubo un grupo de estos animales a los que se les dio previo a la infusión tratamiento con mepiramina(antagonista de los receptores H1) y cimetidina(antagonista de los receptores H2). La aplicación de estos 2 fármacos retrasó el inicio de la isquemia miocárdica, arritmias y shock cardiogénico.

Cuando se aplicó en conjunto con estos 2 fármacos el WEB 2086 que es un antagonista del PAF, se logró revertir todas las complicaciones anteriores.

Sin embargo cuando se dio solo el WEB 2086, no hubo ninguna reversión en las manifestaciones clínicas y todos los animales fallecieron. Por lo tanto la conclusión de este estudio fue que la histamina es el mediador predominante durante la fase temprana de la anafilaxis sistémica mientras que el PAF genera falla cardiaca pero durante la fase tardía.(5)

De hecho esta publicación abrió el portillo para muchas otras que han demostrado la relación del PAF como generador de falla cardiaca, como esta del año pasado que demostró que el PAF tiene un efecto inotrópico negativo, induce arritmias apoptosis y a largo plazo la generación de aterosclerosis, por lo tanto todas las investigaciones actuales están enfocadas en fármacos que inhiban las enzimas encargadas de la síntesis del PAF y así revertir estas consecuencias.(6)

3.Citoquinas: en este grupo se incluyen el factor de necrosis tumoral alfa, las interleuquinas 4,5,6 y 13 y el interferón gama entre otros y su función esta relacionada con la inmunoregulación de varios segundos mensajeros como las kinasas por ejemplo.

12.5 FACTORES RIESGO ANAFILAXIS

Los diversos factores de riesgo asociados con mayor probabilidad de anafilaxis, los vamos a clasificar, en diversos parámetros como lo son:

1. Edad: se ha determinado que los pacientes más vulnerables son los periodos de vida de la infancia, adolescencia y la vejez. Sin embargo otros autores creen que grupos poblacionales como neonatos y personas de edades avanzadas tienen menor probabilidad de anafilaxis, debido a la inmadurez y atenuación del sistema inmune respectivamente.
2. Estados fisiológicos vulnerables: algunos autores han asociado a la gestación como un estado de vulnerabilidad, sin embargo como vimos en publicaciones previas esto es bastante controversial
3. Dosis, frecuencia, duración y vía de administración de un fármaco tiende a afectar la probabilidad de una reacción anafiláctica, siendo la vía parenteral y la tópica asociadas con reacciones más severas que con la vía oral.
4. Enfermedades crónicas: el asma principalmente cuando es severa o no controlada, le genera al paciente mayor probabilidad de anafilaxis. Al igual que con la mastocitosis sistémica, donde a pesar de tener una adecuada medicación profiláctica hasta el 12% de los pacientes tienen al menos 1 episodio durante sus vidas.

Un cuadro de anafilaxis se podría amplificar o exacerbar si se presenta alguno de los siguientes cofactores concomitantemente: ejercicio, fiebre, infecciones agudas principalmente si son del tracto respiratorio, estados premenstruales y estrés emocional.(7)

12.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ANAFILAXIS

La anafilaxis en humanos afecta primariamente sistemas u órganos ricos en mastocitos, como lo son la piel, tracto respiratorio superior e inferior, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular y neurológico.

Si analizamos cada una de los sistemas y sus posibles manifestaciones tenemos:

1. Piel: La primera manifestación usualmente es en la piel experimentando la paciente sensación de "piel caliente", hormigueo en la cara, boca, torax, palmas y plantas ó el sitio de exposición al antígeno. El prurito también es uno de los síntomas iniciales y es

usualmente acompañado de sofocos y urticaria la cual junto con el angioedema se presenta hasta en el 88% de los casos.

2. Respiratorio: Posteriormente a esto el cuadro puede progresar a un distrés respiratorio leve que puede evolucionar a severo. La paciente va a presentar tos, sensación de “pecho apretado”, disnea, sibilancias y hasta broncoespasmo. Además es común que presenten disfonía asociado a edema laríngeo.
3. Gastrointestinal, el cuadro puede cursar con hipersalivación, dolor abdominal con náuseas vómitos, diarrea .
4. Cardiovascular taquicardia, hipotensión, arritmias cardiacas(presentándose más frecuentemente taquicardias sinusales, extrasístoles atriales y ventriculares y hasta ACFA).
5. Neurológico lo más frecuente reportado tenemos: cefalea, perdida de la consciencia y hasta convulsiones. (4)

Específicamente en la paciente embarazada que presenta un cuadro de anafilaxis este puede presentarse con los siguientes signos y síntomas: prurito vulvar ó vaginal, dolor lumbosacro, cólicos, distress fetal y parto prematuro.(8)

También en otra publicación se determinó que la frecuencia de los órganos afectados durante un episodio de anafilaxis durante la gestación fue la siguiente: piel y mucosas 80%, respiratorias 70%, gastrointestinales 45%, vardiovasculares 45% y neurológicas 15%.

De manera objetiva, la Organización Mundial de Alergias en su última actualización de las guías de anafilaxis, define anafilaxis cuando se cumple la presencia de al menos 1 de los siguientes 3 criterios:

1. Inicio súbito del cuadro ó padecimiento, usualmente entre 5-30 minutos, con compromiso de la piel, mucosas o ambas, manifestado por urticaria(que son lesiones cutáneas edematosas y eritematosas), picazón, bochornos, hinchazón de labios, lengua o úvula. Además la presencia de al menos una de las siguientes afecciones:
 - Molestias respiratorias: disnea, tos, estridor, sibilancias o hipoxemia
 - Reducción súbita cifras tensionales ó disfunción órgano blanco
2. 2 o más de las siguientes manifestaciones que se presentan repentinamente posterior a la exposición a un alergenó
 - Sintomatología a nivel de piel ó mucosas
 - Síntomas respiratorios
 - Disminución súbita cifras tensionales

- Síntomas gastrointestinales
3. Reducción de las cifras tensionales posterior a la exposición a un alérgeno, en caso de los niños cuando las cifras sistólicas se encuentran por debajo de lo esperable para su edad (esto con tablas específicas) . En adultos cuando la PAS se encuentra por debajo de 90 mmHg ó en ambos grupos cuando la sistólica cae al menos un 30% de la basal.

Las reacciones anafilácticas se vuelven clínicamente evidentes entre los 5-30 minutos, en caso de una exposición parenteral del antígeno ó hasta 2 horas después en caso de la ingesta del mismo. Pueden presentar desde cuadros leves hasta severos ó fatales con variables duraciones del cuadro. La manera en que se exprese depende del grado de hipersensibilidad, vía de administración, cantidad y tiempo de la exposición del antígeno, sensibilidad y respuesta del órgano blanco afectado.(4)

De hecho se han creado clasificaciones del grado de severidad de acuerdo a los signos y síntomas clínicos que presente la paciente. Por ejemplo esta clasificación aportada por Ring y Messmer, donde clasifica la severidad de la anafilaxis en 4 grandes grados

1. Grado I: afección mucocutánea, con eritema, urticaria con o sin angioedema
2. Grado II: signos de afección multivisceral ya sea mucocutánea, hipotensión, taquicardia, disnea.
3. Grado III: signos afección mono ó multivisceral que ponen en riesgo la vida como colapso cardiovascular, taquicardia, bradicardia entre otros
4. Grado IV: Paro cardiaco

Los grados I y II usualmente no ponen en riesgo la vida mientras que el III y IV necesitan de resucitación urgente.(1)

Otro aspecto que hay que tomar en cuenta es la duración de la reacción anafiláctica, de hecho la mayoría de pacientes únicamente tienen un episodio severo que resuelve al cabo de pocas horas con el tratamiento adecuado. La mayoría de muertes ocurre en los primeros 30 minutos y entre más rápido se manifieste el cuadro posterior a la exposición al antígeno más severo será el cuadro. En ciertas ocasiones hasta en un 20% de los pacientes el cuadro resuelve y entre 1 a 8 horas después puede volver a recurrir, esto es lo que se conoce como respuesta bifásica. Usualmente su presentación es mucho menos severa.(4-9)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Siempre que tengamos un caso con sospecha de anafilaxis durante la gestación, vamos a clasificar los diagnósticos diferenciales en 2 momentos de la gestación:

- Gestación previo a la labor: los diagnósticos diferenciales son similares a los de la paciente no gestante, usualmente el gran dilema se asociará con: asma aguda, urticaria generalizada aguda, angioedema agudo, síncope y ataques de pánico o ansiedad.
- Gestación durante labor: el diagnóstico diferencial debe incluir todas las causas de compromiso respiratorio materno ó vascular. Algunas de ellas tenemos el embolismo pulmonar, edema agudo de pulmón, cardiomiopatías, síndrome coronario agudo y embolia de líquido amniótico que es uno de los más importantes ya que usualmente es fulminante por lo que una pronta sospecha y tratamiento es lo indicado. Usualmente inici con un cuadro bastante similar al de la anafilaxis con hipotensión severa, colapso cardiovascular, arritmias, cianosis, coagulación intravascular diseminada, entre otros, esto sin una causa médica identificable. Usualmente si estamos ante un cuadro sin broncoespasmo, shock hipovolémico y CID estamos ante una embolia de líquido amniótico. La ventaja es que su tratamiento es bastante similar al del shock anafiláctico.

12.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FETALES

Cuando la anafilaxis ocurre durante la gestación, el feto o neonato, tendrá mayor riesgo de daño neurológico o muerte aún cuando el resultado materno sea favorable. De hecho la Ig E no cruza la placenta, por lo tanto el daño fetal se dará por la hipoxemia, hipotensión y alcalosis materna, por lo que el feto ante esto responde incrementando la absorción de oxígeno, redistribución flujos sanguíneos a órganos vitales(cerebro, corazón, suprarrenales y placenta), disminución movimientos corporales, entre otros. Sin embargo estos mecanismos compensatorios tienen su límite y pueden terminar con asfixia, muerte intrauterino ó encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.(10)

12.8 PROTOCOLO MANEJO ANAFILAXIS GESTACIÓN

El manejo de la anafilaxis durante la gestación es similar al de la población general a excepción de algunos puntos específicos. Este es el protocolo recomendado por uno de los entes con más prestigio a nivel mundial en este tema como lo es la Organización Mundial De Alergias en conjunto con especialistas en cuidado crítico obstétrico. El protocolo consiste de 11 medidas, que analizaremos cuidadosamente.(7-8)

Las 4 medidas iniciales preliminares recomendadas en caso de un cuadro de anafilaxis durante la gestación son las siguientes:

1. Crear un protocolo de emergencia, para el reconocimiento y manejo de la anafilaxis durante la gestación y de ser posible postearlo ó enmarcarlo en nuestro caso en sala de partos o en el salón de alto riesgo obstétrico. Y muy importante ensayarlo regularmente.
2. Eliminar la exposición al posible desencadenante ó alérgeno. En nuestro contexto lo más probable en caso de sospechar de algún fármaco suspenderlo inmediatamente.

3. Realizar el ABCD. Donde específicamente, en primera instancia la vía aérea debe ser evaluada y despejada en caso de vómitos, alimentos u otra causa de obstrucción. Si notamos que la paciente tiene la lengua flácida, usualmente basta con solo ponerla en decúbito lateral izquierdo para prevenir una obstrucción. En cuanto a la respiración esta puede ser evaluada por observación y oximetría de pulso, en caso de duda se den de tomar unos gases arteriales en el momento. Ante el mínimo dato de insuficiencia respiratoria la paciente debe ser intubada inmediatamente. En cuanto a la circulación, esta puede ser evaluada al colocarle a la paciente un monitor y evaluamos la frecuencia cardíaca, presión arterial, gasto urinario y perfusión periférica. Posteriormente se evalúa el estado neurológico de la paciente, su piel buscando datos de urticaria y angioedema y se le calcula el peso corporal.

Posterior a estas 3 intervenciones primarias, se debe llamar inmediatamente a otros especialistas específicamente un anestesiólogo ó emergenciólogo, además de un neonatólogo y por supuesto un ginecólogo para crear un equipo multidisciplinario de resucitación.

MEDIDA 5

- Inyectamos epinefrina o adrenalina intramuscular en la cara externa media del muslo, a una dosis de 0,01 mg/kg de una ampolla de adrenalina que venga con 1 gramo del fármaco diluida en 1 ml. También se ha recomendado que la dosis inicial puede ir de 0,3 mg a 0,5 mg. Debe siempre registrarse la dosis y la hora ya que puede ser necesario repetir la dosis entre 5-15 minutos después. De hecho la mayoría de pacientes responden entre la segunda y tercera dosis.

Si la paciente presenta obstrucción severa de la vía aérea, insuficiencia respiratoria aguda ó datos de shock como presiones arteriales sistólicas persistentes por debajo de 80 mm Hg, se le debe iniciar infusión de adrenalina IV en bomba. Esta se puede cargar con 1 mg de adrenalina se diluye en 250 ml de suero glucosado al 5%, esto generará una concentración de 4 microgramos/ml, por lo que se puede empezar la infusión a 1 microgramo/mit y se puede incrementar hasta 4 microgramos/mit de acuerdo a la clínica de la paciente

Pero ¿por que es la adrenalina el fármaco de primera línea en la anafilaxis? Primero que nada inhiben la liberación de los mediadores vasoactivos e inflamatorios por parte de los mastocitos y basófilos y además este fármaco tiene acción α y β agonista, por lo que su efecto α nos incrementará la resistencia vascular periférica contribuyéndonos a revertir la hipotensión y la permeabilidad vascular. Su efecto β agonista nos producirá broncodilatación y cronotropismo como inotropismo positivo, revirtiéndonos el broncoespasmo y aumentándonos el gasto cardíaco. Sin embargo debemos de ser cautelosos debido a que un excesivo efecto alfa nos podría generar crisis hipertensivas y un exceso del efecto beta un mayor consumo de oxígeno por parte del miocardio, generándonos isquemia miocárdica y hasta infartos.

Como fármacos de segunda línea tenemos :

- Agonistas beta adrenérgicos inhalados: como el albuterol o salbutamol.

- Antihistamínicos H1: la difenhidramina a dosis de 25-50 mg iv, no muy efectiva y se utiliza principalmente para atenuar la urticaria y picazón.
- Antihistamínicos H2: ranitidina a dosis de 50 mg iv, tampoco es tan efectiva y hay que tomar en cuenta que se han reportado casos de anafilaxia con este fármaco durante la labor.
- Glucocorticoides: metilprednisolona a dosis de 125 mg/día por 7 a 10 días. Se utiliza principalmente para prevenir respuestas bifásicas.

MEDIDA 6

Posteriormente administramos alto flujo de oxígeno suplementario por lo menos entre 6 a 8 L/mit esto nos va a generar que la paciente alcance FIO₂ bastante altas cercanas al 100% ya sea con mascarilla ó tubo endotraqueal según el contexto.

MEDIDA 7

Después se le elevan las extremidades inferiores y se coloca en decúbito lateral izquierdo para prevenir la obstrucción de la vena cava inferior por parte del útero gravídico y con esto estaríamos evitando la obstrucción del retorno venoso al corazón. Si la paciente tiene alteración neurológica se le elevan también las extremidades y lo que hacemos es desplazar el útero manualmente hacia la izquierda para evitar precisamente lo anterior. Nunca se debe mantener sentada a la paciente y mucho menos de pie ya que esto podría generarnos paro cardiaco por el síndrome de ventrículo vacío.

MEDIDA 8

Como siguiente paso se deben establecer 2 accesos venosos de amplio calibre, por lo menos con catéteres calibre 14-16 y administrar posteriormente entre 5-10 ml/kg de suero fisiológico a “chorro” dentro de los siguientes 5 a 10 minutos

MEDIDA 9

Se debe iniciar monitorización continua materna, para evaluar constantemente en caso de monitorización no invasiva la presión arterial, frecuencia cardiaca, patrón respiratorio y oximetría. Mientras que si se opta por monitorización invasiva además de estos parámetros podemos evaluar también índice cardiaco y presión venosa central. Si el feto es viable se recomienda además la monitorización fetal continua. En caso de que no se disponga de monitores maternos ni fetales se debe de evaluar los signos vitales maternos y FCF cada 5 minutos. La meta será mantener la PAS por encima de 90 mm Hg

MEDIDA 10

Estar preparados para tener que realizar maniobras de resucitación, las cuales si se trata de una paciente con un embarazo de término usualmente son difíciles de implementar por la compresión torácica que genera en estado gravídico.

En caso de que se requiera debe iniciarse con compresiones con una frecuencia que alcance los 100 a 120 por minuto con una profundidad de al menos 5 cm, todo esto antes de iniciar las ventilaciones.

MEDIDA 11

Estar listos para una cesárea de emergencia en caso de que la paciente presente un shock anafiláctico refractario al manejo médico en presencia de un feto viable ó también en caso de sufrimiento fetal persistente manifestado por desaceleraciones ó bradicardia que no responde a medidas y también en presencia de un feto viable.

A continuación evaluaremos 2 circunstancias clínicas asociados a anafilaxis durante la gestación.

MANEJO PACIENTE ANTECEDENTE ANAFILAXIS DURANTE SU GESTACIÓN ACTUAL

En este grupo de pacientes es importante evaluar 3 puntos clave:

1. Confirmación del alérgeno ó antígeno: esto con pruebas de sensibilización para los alérgenos sospechosos determinados en el antecedente de la paciente. De hecho lo que se utiliza en la actualidad es la cuantificación de niveles de inmunoglobulina E específica para determinados alérgenos, ya sea fármacos, alimentos o hasta latex
2. Utilizar inmunoterapia en caso de identificar un alérgeno: esta debe ser reservada hasta después del parto por los potenciales efectos adversos como una nueva reacción sistémica. Sin embargo si la paciente esta utilizando inmunoterapia previo a la gestación y se encuentre con dosis de mantenimiento puede seguir la terapia.

Entrenar a la paciente ante una recurrencia del cuadro de anafilaxis: aquella paciente que durante su gestación tiene riesgo de una recurrencia de un cuadro anafiláctico debe ser entrenada para el auto reconocimiento de los síntomas y signos iniciales, esto con el objetivo de que por medio de un autoinyector se aplique una dosis de 0.3 mg en su muslo. (8)

GESTANTE CON CULTIVO POSITIVO POR SGB Y ANTECEDENTE DE ALERGIA A LA PENICILINA

Para pacientes con antecedente de alergia a la penicilina y un cultivo por SGB, la CDC recomienda:

- Si la paciente durante su episodio alérgico a la penicilina no desarrollo anafilaxis, insuficiencia respiratoria, urticaria o angioedema, es candidata a recibir cefazolina 2 g IV stat y luego 1 gramo cada 8 horas hasta el parto.

- Si la paciente durante su episodio alérgico a la penicilina presentó anafilaxis, insuficiencia respiratoria, urticaria o angioedema, no debe recibir penicilina o cefalosporinas y en este caso su cultivo por SGB debe ser sometido a una prueba de sensibilidad antibiótica, donde si es sensible a la clindamicina se trata a la paciente con 900 mg cada 8 horas hasta el parto de lo contrario se inicia profilaxis con vancomicina a 1 gramo cada 12 horas hasta el parto.(8)

12.9 REFERENCIAS

1. Hepner DL, Castells M, Mouton-Faivre C, Dewachter P. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth Analg*. 2013 Dec;117(6):1357-67.10.1213/ANE.0b013e3182a706c7. Review. PubMed PMID: 24257386.
2. Matasar MJ, Neugut AI. Epidemiology of anaphylaxis in the United States. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003 Jan;3(1):30-5. Review. PubMed PMID: 12542990.
3. Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. Anaphylaxis in the obstetric patient:analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jan;104(1):
4. Hockberger M, et al. *Rosens Emergency Medicine. Concepts and Clinical Practice*. 6th ed/Editor-in-chief. 2006
5. Felix SB, Baumann G, Hashemi T, Niemczyk M, Ahmad Z, Berdel WE. Characterization of cardiovascular events mediated by platelet activating factor during systemic anaphylaxis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990 Jun;15(6):987-97.PubMed PMID: 1694923.
6. Detopoulou P, Nomikos T, Fragopoulou E, Chrysohoou C, Antonopoulou S. Platelet activating factor in heart failure: potential role in disease progression and novel target for therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Jun;10(2):122-9. doi:10.1007/s11897-013-0131-2. Review. PubMed PMID: 23389700.
7. Simons FE,et al. World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;12(4):389-99. doi: 10.1097/ACI.0b013e328355b7e4. PubMed PMID: 22744267.
8. Anaphylaxis during pregnancy.Simons, F. Estelle R. et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , Volume 130 , Issue 3 , 597 – 606
9. Michael A. Belfort (Editor-in-Chief), George R. Saade , Michael R. Foley , Jeffrey P. Phelan , Gary A. Dildy,Critical Care Obstetrics. III ISBN: 978-1-4051-5273-0.760 pages.November 2010, Wiley-Blackwell

10. Schatz M, Simons E, Dombrowski M. Anaphylaxis in pregnant and breastfeeding women. In: Basow DS, ed. UptoDate. Waltham, MA, USA: UptoDate, 2012.

