

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.

Verónica Saborío López

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

Dedicatoria

A mis padres Edgar y Miriam por ser mi mayor admiración y ejemplo de trabajo y esfuerzo, y haberme dado el mayor de los privilegios: la educación.

A mis hermanos José Antonio, Surá y Johanna por estar siempre a mi lado, pendientes de mi quehacer durante todo este proceso.

A mis sobrinos Lara, Ismael y Benjamín por darme el motivo para crecer y dar lo mejor de mí.

Agradecimientos

Mi eterno agradecimiento a todos mis asistentes perinatólogos, quienes han sido mis maestros; a mis jefes: Dr. Jorge Barboza, Dra. María Dolores Zarco, al Dr. Sander y Dr Escalante, por todo su apoyo y conocimiento compartido. Así también a los asistentes de guardia cuya experiencia es invaluable y me formado con criterio y decisión.

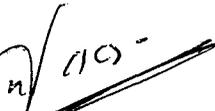
A mis compañeros de ginecología y obstetricia, por todo el trabajo que hemos realizado juntos y mis compañeros de postgrado por todo lo que hemos aprendido en este camino.

A las enfermeras obstetras, profesoras esenciales en esta formación; asistentes de pacientes, secretarias, y en fin a todo el personal que día a día laboró a mi lado durante estas años.

“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. Gustavo Fonseca Peñaranda
Asesor de Tesis



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



Verónica Saborío López
Candidata

Tabla de contenidos

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos	ii
Hoja de aprobación.....	iii
Tabla de contenidos.....	iv
Resumen.....	xiii
Lista de cuadros.....	xv
Lista de tablas.....	xvi
Lista de figuras.....	xvii
Lista de abreviaturas.....	xviii
TEMA I: Líquido Amniótico: Fisiología, Estimación Cuantitativa y Alteraciones.....	1
1.1. Introducción	2
1.2. Función del líquido amniótico.....	2
1.3. Producción	2
1.4. Composición	3
1.4.1. Electrolitos	3
1.4.2 Glucosa.....	3
1.4.3 Gases.....	3
1.4.4 Constituyentes nitrogenados.....	3
1.4.5 Lípidos	4
1.4.6 Enzimas	4
1.4.7 Hormonas.	4
1.4.8 Prostaglandinas	4
1.5 Niveles durante el embarazo	5
1.5.1 Factores que influyen el volumen.....	5
1.5.2 Secreción pulmonar	6
1.5.3 Osmolaridad materno fetal.....	6
1.6 Métodos clínicos para la medición del volumen del líquido amniótico	7
1.6.1 Variabilidad entre observadores	7
1.6.2 Uso del Doppler color.....	7
1.6.3 Embarazos múltiples.....	7
1.7 Valores normales	8
1.7.1 Bolsillo vertical mayor	8

1.7.2 Índice de Líquido Amniótico	8
1.8 Eficacia clínica	9
1.8.1 Bolsillo vertical mayor	9
1.8.2 Índice de líquido amniótico.....	9
1.8.3 Comparación entre PVM e ILA	10
1.9 Manejo del oligoamnios	11
1.9.1 Evaluación de anomalías del tracto urinario	11
1.9.2 Evaluación de la función placentaria.....	12
1.9.3 Opciones de tratamiento	12
1.9.4 Manejo expectante o inducción.....	12
1.9.5 Hidratación materna.....	13
1.10 Manejo del polidramnios	13
1.10.1 Evaluación inicial.....	13
1.10.2 Deglución fetal	14
1.10.3 Laboratorios	14
1.10.4 Opciones de tratamiento	14
1.10.5 Labor pretermino.....	14
1.10.6 Amniorreducción	15
1.10.7 Indometacina.....	15
1.11 Conclusiones	15
1.12 Bibliografía	16
TEMA II: Madurez pulmonar	17
2.1. Introducción	17
2.2. Desarrollo pulmonar.....	18
2.3. Pruebas de madurez pulmonar.....	19
2.3.1 Polarización por fluorescencia	20
2.3.2 Relación lecitina esfingomielina	20
2.3.3 Presencia de fosfatidil.....	20
2.3.4 Cuerpos lamelares	21
2.4 Interpretación de estudios.....	21
2.5 Elección de esteroides.....	22
2.6 Efectos de los esteroides	23
2.6.1 Efectos en pulmones.....	23
2.6.2 Efectos en el surfactante.....	23
2.6.3 Efectos en otros tejidos.....	23

2.7 Beneficios	24
2.8 Riesgos	25
2.9 Mecanismo de acción	25
2.9.1 Reversibilidad y tratamiento.....	26
2.9.2 Niveles post tratamiento.....	26
2.9.3 Cursos múltiples.....	27
2.10 Conclusiones	28
2.11 Bibliografía	29
TEMA III: Restricción de Crecimiento Intrauterino	31
3.1. Introducción	31
3.2. Terminología.....	31
3.3. Prevalencia.....	31
3.4 Morbilidad y mortalidad perinatal	32
3.5 Etiología	32
3.5.1 Causas maternas.....	32
3.5.2 Causas fetales	34
3.5.3 Alteraciones de placenta y cordón	34
3.6 Función placentaria.....	34
3.7 Circulación fetal.....	35
3.8 Tamizaje y diagnóstico.....	36
3.8.1 Examen físico.....	36
3.8.2 Ultrasonido	36
3.8.3 Monitoreo Fetal	37
3.8.4 Perfil Biofísico	37
3.8.5 Velocimetría Doppler.....	37
3.8.6 Investigaciones futuras	39
3.9 Secuencia de cambios.....	40
3.10 Disfunción placentaria.....	40
3.11 Signos tardíos	41
3.12 Impacto de la edad gestacional	42
3.13 Seguimiento fetal.....	42
3.14 Nacimiento	43
3.15 Neurodesarrollo.....	44
3.16 Conclusiones	44
3.17 Bibliografía	45

TEMA IV: Hidrops Fetal Inmune	47
4.1. Introducción	47
4.2 Epidemiología	48
4.3 Fisiopatología.....	48
4.4 Hallazgos sonográficos de anemia fetal.....	49
4.5 Manejo	52
4.6 Transfusión	53
4.7 Vigilancia.....	54
4.8 Embarazos futuros	54
4.9 Prevención	54
4.10 Seguimiento postnatal.....	55
4.11 Conclusiones	55
4.12 Bibliografía	57
TEMA V: Leptospirosis en Embarazo	59
5.1. Introducción	59
5.2 Incidencia.....	59
5.3 Epidemiología	60
5.4 Microbiología.....	60
5.5 Manifestaciones clínicas	61
5.6 Diagnóstico diferencial	63
5.7 Diagnóstico	63
5.8 Tratamiento.....	65
5.9 Medidas de control y prevención	66
5.10 Bibliografía	67
TEMA VI: Enfermedad Cardíaca Materna	68
6.1. Introducción	68
6.2 Consejo preconcepcional.....	68
6.3 Cambios hemodinámicos en el embarazo	71
6.4 Anticoagulación.....	72
6.5 Profilaxis de endocarditis	75
6.6 Cuidado intraparto	74
6.7 Consideraciones especiales para condiciones cardíacas específicas	75
6.7.1 Hipertensión pulmonar.....	75
6.7.2 Enfermedades congénitas	76
6.7.3 Enfermedades aórticas	77

6.7.4 Enfermedad valvular	81
6.7.5 Enfermedad coronaria y síndrome coronario agudo	84
6.7.6 Arritmias	87
6.8 Conclusiones	89
6.9 Bibliografía	90
TEMA VII: Trastorno Hipertensivo del Embarazo: Fisiopatología.....	91
7.1. Introducción	91
7.2 Etiología	91
7.3 Fisiopatología	93
7.3.1 La placenta	93
7.3.2 Factores Proangiogenicos y la hemostasia vascular	94
7.3.3. Factores antiangiogénicos y disfunción endotelial en la preclampsia	96
7.3.4 Otros factores contribuyentes en el desarrollo de la preclampsia	98
7.4 Patología multiorgánica.....	100
7.4.1 Cardiopulmonar.....	100
7.4.2 Renal.....	101
7.4.3 Sistema Nervioso Central	102
7.5 Reconocimiento temprano	102
7.6 Prevención de la preclampsia	103
7.7 Recurrencia.....	104
7.8 Bibliografía	105
TEMA VIII: Cáncer de Mama en Embarazo	106
8.1 Introducción	106
8.2 Epidemiología.....	106
8.3 Factores de riesgo.....	107
8.3.1 Edad.....	107
8.3.2 Oncogenes.....	107
8.3.3 Hormonas.....	109
8.3.4 Radiación	109
8.3.5 Estilo de vida.....	110
8.3.6 Antecedente de patología mamaria	110
8.4 Tamizaje	111
8.5 Clínica.....	111
8.6 Diagnóstico	112
8.7 Patología.....	113

8.8	Estadaje	113
8.9	Tratamiento.....	114
8.9.1	Tratamiento loco regional.....	114
8.9.2	Terapia sistémica	115
8.9.3	Tamoxifeno.....	116
8.10	Cáncer de mama metastasico.....	117
8.11	Monitoreo del embarazo y parto	117
8.12	Lactancia.....	117
8.13	Finalización del embarazo.....	117
8.14	Pronóstico del cáncer de mama asociado a embarazo	118
8.15	Estudios genéticos.....	118
8.16	Embarazo después del cáncer.....	118
8.17	Conclusiones	118
8.18	Bibliografía	120
TEMA IX: Emergencias Neuroquirúrgicas.....		121
9.1.	Introducción	121
9.2.	Condiciones patológicas.....	122
9.2.1	Hemorragia subaracnoidea... ..	122
9.2.2	Aneurismas cerebrales	124
9.2.3	Aneurisma no roto diagnosticado antes o durante el embarazo	126
9.2.4	Malformaciones arterio venosas.....	127
9.2.5	Malformaciones sin ruptura diagnosticadas preconcepción o durante el embarazo.....	127
9.2.6	Tumores intracraneales	128
9.2.7	Dolor lumbar y hernia de disco	130
9.2.8	Derivación ventrículo peritoneal en embarazo	132
9.3	Conclusiones	135
9.4	Bibliografía	136
TEMA X: Masa funcionales de Ovarios y Trompas		137
10.1.	Introducción	137
10.2	Discriminación entre masas benignas o malignas.....	137
10.3	Ultrasonido Doppler	138
10.4	Quistes funcionales.....	138
10.4.1	Quistes hemorrágicos	139
10.4.2	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.....	140
10.4.3	Endometrioma.....	141

10.4.4 Quistes para ováricos	141
10.4.5 Hidrosalpinx	142
10.4.6 Torsión anexial.....	142
10.4.7 Edema masivo del ovario.....	144
10.5 Masas anexiales en embarazo	144
10.5.1 Diagnóstico	145
10.5.2 Diagnóstico diferencial	147
10.5.3 Riesgos en el embarazo	147
10.5.4 Manejo quirúrgico.....	148
10.5.5 Manejo conservador.....	149
10.6 Masas en adolescentes.....	150
10.6.1 Tratamiento... ..	150
10.7 Bibliografía	152
TEMA XI: Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	153
11.1 Introducción	153
11.2 Incidencia.....	154
11.3 Fisiopatología... ..	154
11.4 Cambios hemodinámicos.....	155
11.5 Síndrome compartimental	156
11.6 Clasificación.....	156
11.7 Predictores del SHO	158
11.7.1 FSH.....	158
11.7.2 Cuenta de folículos antrales.....	158
11.7.3 Hormona Antimulleriana.....	159
11.7.4 Estradiol	159
11.7.5 Número de folículos.....	159
11.7.6 Número de oocitos recuperados	159
11.8 Prevención	159
11.8.1 Albúmina u otros expansores de volumen	159
11.8.2 Protocolos con antagonistas	160
11.8.3 Aspirina	160
11.8.4 Cabergolina y otros antagonistas de dopamina.....	160
11.8.5 Coasting... ..	161
11.8.6 Aspiración unilateral de folículos.....	161
11.8.7 Congelación	161
11.8.8 Reemplazar o reducir hCG.....	161

11.8.9 Ketoconazol	162
11.8.10 Metformina en Ovarios Poliquísticos.....	162
11.8.11 Estímulo leve.....	162
11.9 Manejo	163
11.10 Manejo ambulatorio.....	163
11.11 Manejo hospitalario.....	104
11.12 Manejo de fluidos... ..	164
11.13 Cristaloides hipertónicos	165
11.14 Paracentesis	166
11.15 Tromboprofilaxis.....	166
11.16 Nuevos tratamientos	167
11.16.1 Dopamina y agonistas de dopamina.....	167
11.16.2 Doxociclina.....	168
11.17 Conclusiones.....	168
11.18 Bibliografía	170
TEMA XII: Enfermedad Trofoblástica Gestacional	172
12.1. Introducción	172
12.2. Incidencia.....	172
12.3 Factores de riesgo.....	173
12.4 Fisiopatología.....	173
12.4.1 Mola hidatiforme.....	173
12.5 Presentación clínica.....	175
12.6 Significancia clínica.....	176
12.7 Implicaciones clínicas	177
12.8 Estudios	178
12.8.1 Ultrasonido.....	178
12.8.2 Rol del estudio Doppler en ETG	181
12.8.3 Tomografía Computarizada	181
12.8.4 Angiografía convencional.....	182
12.9 Complicaciones de retraso en el diagnóstico.....	182
12.10 Diagnóstico diferencial.....	183
12.10.1 Mola parcial.....	183
12.10.2 Embarazo gemelar dicoriónico con feto normal y mola completa coexistente.....	183
12.10.3 Mosaicismo placentario de mola completa.....	184
12.10.4 Displasia Mesenquimal Placentaria.....	184
12.11 Seguimiento	185

12.12 Conclusiones.....	186
12.13 Bibliografía.....	187
TEMA XIII: Marcadores Sonográficos de Cromosomopatías en II y III trimestres.....	189
13.1. Introducción	189
13.2 Marcadores sonográficos.....	191
13.2.1 Engrosamiento del Pliegue Nucal (PN).....	191
13.2.2 Acortamiento rizomelico de las extremidades.....	192
13.2.3 Intestino ecogénico	193
13.2.4 Foco ecogénico intracardiaco.....	194
13.2.5 Quiste del Plexo Coroideo	194
13.2.6 Ventriculomegalia cerebral.....	195
13.2.7 Pielectasia.....	196
13.2.8 Arteria umbilical única.....	197
13.2.9 Megacistema Magna.....	197
13.2.10 Hueso nasal	198
13.2.11 Clinodactilia del quinto dedo	198
13.3 Importancia de la ausencia de marcadores blandos.....	199
13.4 Importancia de la presencia de un marcador.....	199
13.5 Único marcador vs múltiples marcadores	200
13.6 Población de bajo riesgo vs población de alto riesgo	201
13.7 Marcadores blandos no establecidos en la práctica clínica.....	201
13.7.1 Braquicefalia.....	201
13.7.2 Aumento del ángulo iliaco	202
13.7.3 Longitud corta de oreja	202
13.7.4 Pie en sandalia.....	202
13.8 Discusión	203
13.9 Conclusiones	203
13.10 Bibliografía	205

Resumen

El presente compendio reúne las revisiones concernientes a las charlas magistrales impartidas durante mi formación en la especialidad de Medicina Materno Fetal en los dos años de estudio, según el programa académico establecido, con especial énfasis en la descripción, fisiopatología y manejo de patologías médicas y quirúrgicas que complican el embarazo.

Summary

The following compendium collects the reviews about the masterly conferences taught by myself in my formation in the fellowship of Fetal Maternal Medicine during these two years of study, and according to the respective Schedule, with especial attention in the description, physiopathology and management of medical and surgical pathologies that complicate pregnancy.

Lista de Cuadros

Cuadro 6.3 Profilaxis de endocarditis	74
Cuadro 11.1 Clasificación de Golan.....	157

Lista de Tablas

Tabla 4.1 Velocidad Pico Sistólica de la Arteria Cerebral Media	51
Tabla 6.1 Cambios cardiovasculares en el embarazo	72
Tabla 6.2 Opciones de anticoagulación en pacientes con válvulas mecánicas	73
Tabla 11.2 Clasificación del SHO según el momento de aparición	158
Tabla 13.1 Guía basada en la evidencia científica.....	190
Tabla 13.2 Sistema de estadiaje.....	199

Lista de Figuras

Figura 1.1 Volumen de líquido amniótico en el embarazo	5
Figura 1.2 Índice de líquido amniótico durante el embarazo normal.....	9

Lista de Abreviaturas

ACM: Arteria cerebral media
ACOG: Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia
ACO: Anticonceptivos orales
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AFP: Alfa feto proteína
Ang: Angiopietina
AMH: Hormona antimulleriana
AP: Antero posterior
ARN: Ácido ribonucleico
ARNm: ARN mensajero
AST: Aspartato amino transferasa
CC: Circunferencia cefálica
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
CMV: Citomegalovirus
COMT: Catecol o metil transferasa
CST: Examen de estrés con contracciones
DBP: Diámetro biparietal
DMP: Displasia Mesenquimal Placentaria
DVP: Derivación Ventrículo Peritoneal
EA: Estenosis aórtica
ECG: Electrocardiograma
ELISA: Ensayo de inmuno análisis
EM: Estenosis mitral
ETG: Enfermedad trofoblástica gestacional
FA: Fibrilación atrial

FAC: Fluoracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida
FNT- α : Factor de necrosis tumoral α
FSH: Hormona folículo estimulante
GC: Gasto cardiaco
GnRH: Hormona liberadora de Gonadotropinas
HCG: Gonadotropina coriónica humana
hCG- β : Subunidad β de la gonadotropina coriónica humana
HLA: Antígeno leucocitario humano
HSA: Hemorragia subaracnoidea
IC: Índice cardiaco
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IgG: Inmunoglobulina G
IgM: Inmunoglobulina M
ILA: Índice de líquido amniótico
IM: Intramuscular
IP: Índice de pulsatilidad
IR: Índice de resistencia
ISS: Índice de Sistema de clasificación
IV: Intravenoso
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LH: Hormona luteinizante
LR: Rango de probabilidad
MAT: Test de aglutinación
MAV: Malformación arterio venosa
MGY: mili Grays
NICU: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal
NIH: Instituto Nacional de Salud
NIHA: Asociación Cardíaca de Nueva York
NST: Test no estresante

NTG: Neoplasia Trofoblástica Gestacional
OR: Odds ratio
PABC: Cáncer de mama asociado al embarazo
PaO₂: Presión arterial de oxígeno
PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo
PBF: Perfil biofísico fetal
PCO: Ovarios Poliquísticos
PCR: Reacción de cadena de polimerasas
PEG: Pequeño para la edad gestacional
PIA: Presión intraabdominal
PIGF: Factor de crecimiento placentario
PN: Pliegue nucal
Pp: Proteína placentaria
PVM: Pocket Vertical Mayor
QPC: Quiste de plexo coroideo
RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino
RMN: Resonancia magnética nuclear
SCA: Síndrome coronario agudo
SDR: Síndrome de distres respiratorio
S/D: Relación sístole-diástole
sEng: Endoglina soluble
sFlt1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SHO: Síndrome de hiperestimulación ovárica
SNC: Sistema nervioso central
T21: Trisomía 21
TAC: Tomografía axial computarizada
TGF: Factor de Crecimiento Transformante
TN: Translucencia nucal
TTSP: Tumor Trofoblástico del Sitio Placentario

US: Ultrasonido

VEFG: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VM: Ventriculomegalia

Tema I: Líquido Amniótico: Fisiología, Estimación Cuantitativa y Alteraciones

1.1 Introducción

Hace unos años, el volumen de líquido amniótico no se tomaba en cuenta como parte de los protocolos de evaluación fetal anteparto. En las últimas dos décadas, éste se ha incluido en éstos análisis, y tiene como meta reducir la frecuencia de muerte fetal y o la incidencia de distres fetal durante la labor de parto.

Los primeros estudios de vigilancia antenatal solo incluían la frecuencia cardiaca, con el factor estresante de las contracciones. El CST y más tarde el NST, han resultado en tasas de mortalidad de 1 a 2 por cada 1000 a 7 por cada 1000 productos.

Posteriormente, con el advenimiento del ultrasonido, se reconoció que el líquido amniótico anormalmente alto o bajo se asociaba a un significativo aumento en el riesgo de muerte fetal, aún con monitoreos normales. Por lo anterior, el volumen de líquido amniótico se reconoce, hoy día, como una herramienta indispensable para evaluación fetal ante e intra parto.

La estimación del volumen de líquido amniótico se ha descrito como la medida más sensible, dentro del Perfil Biofísico Fetal, para predecir muerte fetal. Un simple protocolo que consiste en monitoreo fetal y volumen del líquido en el Perfil Biofísico modificado, ha demostrado ser equivalente a excelentes resultados fetales como el CST, pero con menor mortalidad perinatal que el NST por sí solo.

La medición del volumen durante el ultrasonido para determinar anatomía fetal y crecimiento provee de importante información para establecer la función feto placentaria e integridad anatómica del feto. El oligoamnios severo y persistente antes de las 22 semanas impide el desarrollo pulmonar adecuado, provocando hipoplasia pulmonar letal. Cercano al término, éste predispone a mayor incidencia de líquido amniótico meconizado espeso, desaceleraciones cardiacas, restricción de crecimiento, asfixia intra parto y muerte perinatal

De forma similar, el polidramnios puede evidenciar una diabetes maternal mal controlada, así como defectos anatómicos del feto como: atresia de esófago, masas torácicas, o hernia diafragmática. Se ha asociado a muerte fetal y neonatal.

Aún falta por determinar el método óptimo para la medición sonográfica del volumen. Una variedad de medidas se han utilizado: perfil biofísico, perfil biofísico modificado, volumen de líquido amniótico, pocket o bolsillo vertical mayor, y estimación subjetiva. Sin embargo, faltan estudios comparativos y de eficacia clínica.

Por tanto, se debe elegir el volumen de líquido amniótico, tomando en cuenta la biología de su formación y regulación a lo largo del embarazo.

1.2 Función del Líquido Amniótico

El líquido amniótico permite proteger al feto de traumas ya que una fuerza aplicada al útero se transmite en todas direcciones. El medio acuoso, también le provee de lubricación al feto. Es un fluido activo en secreciones fetales ya sean salivales, urinarias o pulmonares, y se ha descrito una función metabólica, la cual falta por determinar. Sin embargo, le provee al feto de elementos nutritivos al deglutir como: electrolitos, carbohidratos y lípidos, permitiendo el desarrollo metabólico del feto descrito.

1.3 Producción

El líquido proviene de un trasudado materno a través de la placenta o membranas fetales. Puede surgir como un trasudado a través del cordón o directamente de la orina fetal. El árbol traqueo bronquial también contribuye a su formación así como la superficie de la piel. Aún faltan estudios para estimar la producción de cada sitio.

El feto forma orina desde las 14 semanas de embarazo, pero su contribución será más importante después de las 20 semanas. Antes de este tiempo, el amnios y la piel fetal serán los responsables de su formación. La función renal se evidencia por la capacidad del riñón fetal de concentrar medios radiopacos al colocarlos a la madre. La concentración de nitrógeno ureico y creatinina en la orina fetal demuestran su función. La orina fetal es hipotónica con respecto al líquido, lo que permite disminuir su presión osmótica conforme avanza el embarazo.

El árbol traqueo bronquial, glándulas salivales y mucosa oral podrían considerarse como fuentes de líquido, sin embargo falta por confirmar.

El papel de transporte directo a través de las membranas fetales se sugiere por la presencia histológica de células secretoras, en especial en la superficie placentaria. Otra fuente de líquido es la piel del feto, aunque hay poca evidencia.

La importancia de la deglución fetal para la remoción de líquido ha sido estudiada por Pritchard, quien demostró que deglute 20 ml por hora o 500 ml al día. También es posible la reabsorción de líquido por parte del pulmón. No se ha definido con claridad la función del cordón umbilical. Se ha visto en estudios *in vitro* la absorción por parte de la membrana amniótica.

1.4 Composición

1.4.1 *Electrolitos*

Al inicio del embarazo, el líquido consiste en un filtrado de suero materno, por tanto los electrolitos se encuentran en cantidad semejante a la sangre de la madre. Conforme avanza el embarazo se vuelve hipotónico, con descenso en la cantidad de cloruro y sodio, permitiendo bajar su osmolaridad. El potasio se mantiene constante. Este cambio se debe a la creciente producción de orina hipotónica por parte del feto. Los niveles de urea y creatinina van aumentando conforme se acerca al término. Se ha reportado la presencia de calcio, fosforo, magnesio, zinc, hierro y manganeso, sin que éstos tengan implicación patológica alguna.

1.4.2 *Glucosa*

Su concentración normal es de 10 a 61 mg/dl y en madres diabéticas de 23 a 139 mg/dl.

1.4.3 *Gases*

La pO₂ se ha medido en 11 mmHg y la Pco₂ en 50 mmHg con aumento hacia el término. El pH varía de 7 a 7.5 al inicio y de 6.9 a 7.15 al final. La tensión de oxígeno se ha querido correlacionar con casos de asfixia fetal, sin embargo no correlacionan con los valores de pH en cordón. La anemia materna sí ha correlacionado con valores bajos.

1.4.4 *Constituyentes nitrogenados*

La concentración de proteínas varía de 0.21 a 1.5 mg%. La cantidad de aminoácidos es igual o menor a los niveles en la madre. Al término, la cantidad de urea, ácido úrico y creatinina es el doble en relación a los niveles maternos. Es posible realizar el diagnóstico de hiperuricemia familiar.

1.4.5 Lípidos

La cantidad promedio es de 49 a 59% con un 50% de ácidos grasos, 30 a 45 mg% de fosfolípidos y de 20 a 96 mg% de colesterol.

1.4.6 Enzimas

Existe un aumento de fosfatasa alcalina hasta el séptimo mes, siendo 35 veces mayor a los niveles maternos. La cantidad de fosfatasa ácida es similar, la colinesterasa y DHL están en menor cantidad.

1.4.7 Hormonas

Se han hallado: cortisona, cortisol, 17 hidrocorticosteroides, pregnandiol, progesterona y 17 ceto esteroides. Estos últimos son importantes para el diagnóstico de síndrome adreno genital congénito. La cantidad de hormona gonadotrofica es similar a los valores en orina a lo largo del embarazo. Se ha encontrado estrona, estradiol y estriol.

1.4.8 Prostaglandinas

Se han hallado con la función de estimular el musculo liso: E 1 y 2, F 1 y 2. También es posible determinar la cantidad de bilirrubinas y observar células las cuales pueden llevar a ciertos hallazgos.

1.5 Niveles durante el embarazo

Estudios de volumen de líquido usando técnicas de dilución de colorante en embarazos normales demuestran un incremento progresivo desde el primer trimestre hasta aproximadamente las 31 a 33 semanas y a continuación, un descenso significativo hacia y más allá de la fecha probable de parto. Al término, el volumen promedio es de aproximadamente 700 a 800 ml, pero después de 40 semanas en el embarazo normal, declina a una tasa del 8% por semana y las 42 semanas, el volumen medio es de sólo 400 ml. Los cambios en el volumen de líquido observados durante la gestación son paralelos a la tasa de crecimiento fetal, que también tiene un pico a las 32 semanas y disminuye hacia el término. (Figura 1.1)

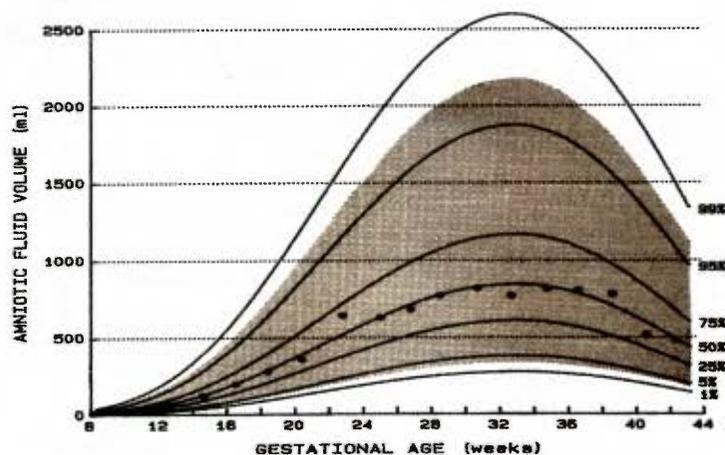


Figura 1.1. Volumen normal de líquido amniótico en el embarazo. Am J Obstet Gynecol 1989

La gama de volúmenes normales de líquido por encima de la media puede variar tanto como 1000 ml o más, que van desde 750 ml (percentil 50) a aproximadamente 1.900 ml (percentil 95). A las 33 semanas, la variabilidad de los volúmenes por debajo de la media es de tan poco como 300 mL (variando de 750 ml en el percentil 50 a 400 ml 5º percentil). A las 40 semanas, el rango de volumen abarca desde el 50º al 5º percentil, es decir a sólo 450 ml en comparación con el rango de 50º a 95 percentil (1400 ml).

Esta compresión de los valores de líquido amniótico cerca de la gama de oligoamnios es de gran importancia porque las pequeñas diferencias en el volumen estimado por ultrasonido pueden connotar grandes diferencias en el percentil.

1.5.1 Factores que influyen en el volumen

El equilibrio dinámico entre la producción de orina fetal y la deglución del líquido permite controlar los niveles de líquido amniótico. Estimaciones de la cantidad de producción de orina fetal derivadas de las mediciones ecográficas de volúmenes vesicales arrojan una cantidad de 1.000 a 1.500 ml / día, pero una amplia gama ha sido observada. La reducción de las tasas de flujo urinario se correlaciona con insuficiencia placentaria e hipoxia fetal mientras que el aumento de las tasas de flujo urinario se ha demostrado después de hidratación materna y en la hidropesía fetal (por ejemplo, el síndrome de transfusión de gemelos o la anemia fetal).

La deglución del feto es el principal mecanismo por el cual el fluido se retira de la cavidad amniótica, con una estimación de 500 a 700 ml / día, estudiado a partir de los eritrocitos marcados radioactivamente inyectados en la cavidad amniótica.

Los factores que aumentan la deglución fetal incluyen la disminución de la osmolaridad amniótica, aumento del volumen amniótico, y aumento en la osmolaridad plasmática fetal.

1.5.2 Secreción pulmonar

El pulmón fetal secreta líquido en volumen considerable que es en gran parte isotónica con el plasma fetal, aproximadamente de 350 ml por día a término. Al menos la mitad del líquido pulmonar secretado es inmediatamente deglutido, por lo que su efecto en la producción es reducido (150-170 ml / día), en relación a la orina fetal.

1.5.3 Osmolaridad materno-fetal

El aumento de volumen de líquido observado conforme progresa el embarazo depende de una red de flujo desde la circulación materna en el compartimento fetal. Después de las 33 semanas, se espera una disminución progresiva en el flujo de agua en el feto.

En los seres humanos, la mayor parte del aumento del volumen es impulsado por pequeñas pero importantes diferencias en osmolaridad sistémica materna y fetal y las diferencias más significativas se dan entre el espacio vascular fetal y espacios amnióticos. Se mantienen osmolaridades vasculares maternas y fetales similares (a menos de 2 mOsm / ml), lo que limita la magnitud de agua a transferir directamente desde y hacia el feto en condiciones normales.

La osmolaridad del líquido amniótico se mantiene considerablemente más bajo que el plasma fetal (una diferencia de 10 mOsm / ml), lo que favorece la transferencia de agua de la cavidad amniótica a través de los vasos sanguíneos fetales en la superficie de la placenta en el feto. Por consiguiente, el flujo osmótico de agua de forma continua en la cavidad amniótica a la circulación fetal favorece la producción de orina fetal. La diferencia osmótica permite a la cavidad amniótica servir como un depósito de agua libre disponible que el feto puede acceder en momentos de estrés.

Durante la deshidratación o el estrés materno, osmolaridad materna se eleva, favoreciendo el traslado de agua del feto a la madre, lo que reduce el flujo de orina fetal. La deshidratación fetal promueve un aumento compensatorio en el flujo de agua transplacentario de la cavidad amniótica al feto, permitiendo la restauración del volumen vascular fetal mientras que se da una disminución neta en el volumen de líquido amniótico. La rehidratación materna es una intervención conveniente para resolver la disminución del volumen a corto plazo.

1.6 Métodos clínicos para medición del volumen de líquido amniótico

Aunque existen varios métodos ecográficos para la determinación del volumen de líquido amniótico, las técnicas de pocket mayor y el índice de líquido amniótico son los métodos más utilizados.

Se recomienda: orientar el transductor del ultrasonido con el haz perpendicular al plano coronal de la paciente y debe mantenerse alineados en el plano sagital. Se debe buscar el bolsillo de líquido amniótico sin obstáculos más profundo de los planos superiores, se mide la profundidad de la bolsa más profunda. Se debe evitar las medidas en las zonas grises de la pantalla, el líquido amniótico se encuentra normalmente cerca del extremo negro de la escala de grises.

Se debe evitar medir en espacios muy estrechos entre las estructuras fetales y el útero. No se debe medir a través de estructuras anatómicas fetales (por ejemplo, el brazo o la pierna) o por medio de un bucle de cordón umbilical.

1.6.1 Variabilidad entre observadores

Moore y Cayle evaluaron la variabilidad en las mediciones entre el índice del líquido, encontrando errores entre 0,5 cm y 1,0 cm, respectivamente. Esto equivale a un 3% a 7% del volumen (12-14 cm) pero con medidas menores a 7 cms, el error puede llegar a hasta un 30%.

Se recomienda que las mediciones del volumen deban realizarse por triplicado y promediar para reducir al mínimo este error, especialmente en pacientes con disminución del líquido amniótico. Posteriormente Williams y colegas evaluaron la concordancia intraobservador concluyendo que la técnica del bolsillo vertical mayor tiene poca reproducibilidad, especialmente con oligoamnios.

1.6.2 Uso del Doppler color

Previene evitar de medición a través de una estructura fetal en una bolsa de líquido amniótico, debe ser basada en la evaluación de la escala de grises de la imagen.

Aunque pueda parecer que el uso del color Doppler podría mejorar la precisión, la investigación comparando los volúmenes reales de líquido amniótico con y sin Doppler color encontró que su uso incrementó el falso diagnóstico de oligoamnios.

1.6.3 Embarazos múltiples

La evaluación de líquido amniótico en el embarazo multifetal requiere un enfoque modificado. Varios investigadores han aportado normas para el índice de líquido en el embarazo gemelar, sin embargo, esta información es de poca utilidad en el diagnóstico y manejo, ya que no toma en cuenta las variaciones entre los gemelos. La cantidad de líquido amniótico en cada saco de gemelos bicoriales normales es aproximadamente similar a la de un feto único. Por tanto, el uso del bolsillo vertical mayor es apropiado.

1.7 Valores normales

1.7.1 Bolsillo vertical mayor

Los primeros intentos de correlacionar el volumen del líquido con el bienestar fetal fueron realizados por Chamberlain y colegas en 1984. Utilizó una escala cualitativa para el PVM, categorizando como normal si era mayor que o igual a 2 y menor o igual a 8 cm (94% de los casos), marginal si el bolsillo visible mide menos de 2 cm, pero mayor que o igual a 1 cm (2% de los casos), y la disminución de si el bolsillo era menos de 1 cm (1% de los casos)

1.7.2 Índice de Líquido Amniótico

Fue propuesto por Phelan y colegas en 1987, es método ecográfico más utilizado para la estimación de volumen de líquido amniótico. Se calcula como la suma matemática de cada uno de los cuatro cuadrantes del útero. Los límites propuestos por Rutherford y sus colegas, basado en la observación clínica según el mayor riesgo de resultados perinatales subóptimos al término, eran de menos de 5 cm para oligoamnios, con polidramnios definido como un ILA de 25 cm.

Moore y Cayle establecen los límites medios y exterior (5° y 95° percentiles, respectivamente) para el ILA desde las 16 a 42 semanas según un estudio de 791 embarazos normales en 1990. El volumen medio fue de aproximadamente 12 a 14 cm en la mayor parte del embarazo, con la disminución después de 33 semanas. El promedio al término fue de 12 cm, con el percentil 95 (polidramnios) para 20 cm y el quinto percentil (oligohidramnios) aproximadamente 7 cm.

Una década más tarde, Magann y colegas repitieron el estudio de Moore y Cayle con un equipo de ultrasonido más avanzado a las 14-41 semanas de gestación. Su curva se asemeja mucho a la de los Brace y Wolf obtenida por medición de líquido amniótico directo. Los valores de Magann y las investigaciones de sus colegas son aproximadamente de 1 a 2 cm menos de Moore y

de Cayle, con el percentil 5 de aproximadamente 5 cm al término (vs 7 cm de Moore y Cayle) y el 50 ° percentil 9,5 cm (vs 12 cm).

El punto de corte de 2 cms en el PVM es el tercer percentil en el embarazo normal, mientras que el correspondiente percentil 3 para el ILA es aproximadamente 3 cm. Por lo tanto, el uso de un punto de corte de 5 cm para AFI, que es el séptimo percentil por tanto, clasifica aproximadamente el doble de embarazos como oligoamnios en comparación con el límite de 2-cm para PVM, que está en el percentil 3. (Figura 1.2)

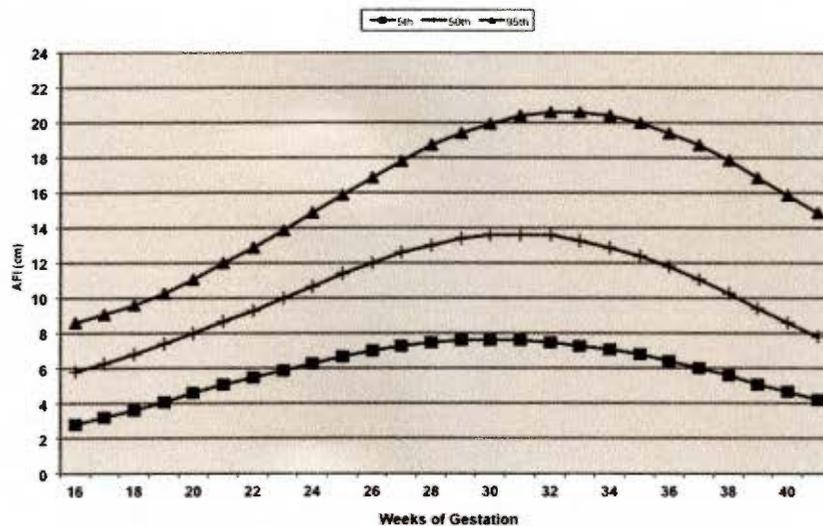


Fig. 1.2. Índice de Líquido Amniótico durante el embarazo normal. Am J Obstet Gynecol 2000;182(6)

1.8 Eficacia clínica

1.8.1 Bolsillo Vertical Mayor

En una serie de 7582 casos cercanos al término, Chamberlain y colegas, reportaron una mortalidad perinatal en fetos estructuralmente normales de 1.97/1000 con líquido normal, la cual cayó a 109.4/1000 y a 187.5/1000 si el ILA era marginal (PVM <2 cm) o disminuido: <1 cm. Esta observación formó la base para protocolos de evaluación ante parto actualmente utilizada y determinó el bolsillo de 2cm: percentil 3 como el criterio para definir oligoamnios.

1.8.2 Índice de Líquido Amniótico

Rutherford y colegas reportaron una relación inversa entre ILA y NST, desaceleraciones de la frecuencia cardíaca, meconio, cesárea por sufrimiento fetal, y las puntuaciones de Apgar bajas, aunque el NST fuese reactivo. Más recientemente, Magann y colegas realizaron un análisis

secundario de un estudio longitudinal prospectivo de los resultados durante el parto de los embarazos con ILA normal y anormal obtenidos durante las pruebas prenatales. Se definió anormal como ILA superior a percentil 97,5^o (polidramnios) y menos de 2,5^o percentil (ILA 2 cm).

Tanto el polidramnios y oligoamnios, identificados arrojan efectos adversos en el embarazo. Comparando polidramnios a un ILA normal, aparecen alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal de un 29% versus 17% (p 5 0,009), el parto por cesárea por intolerancia de la labor de 21% frente a 7% (P <0,001), y la admisión en la UCI neonatal (NICU) fue de 10% frente al 5% (p 5 0,023). Los embarazos con oligoamnios tuvieron un mayor riesgo de inducción del parto (18% vs 9%, p 5 0,001), restricción del crecimiento intrauterino (25% frente al 9%; P <0,001), y el nacimiento prematuro (29% vs 17%, p 5 0,010). Los investigadores llegaron a la conclusión que el uso de un punto de corte de ILA en la parte superior e inferior percentil 2,5 identifica una sustancial proporción de embarazos con resultados subóptimos durante el parto.

1.8.3 Comparación entre PVM e ILA

Hoy en día, la mayoría de los centros utilizan el ILA. Datos comparativos entre ambos en el tamizaje de embarazos de alto riesgo, han sido contradictorios, sin embargo, un gran estudio prospectivo observacional, comparó los valores predictivos del PVM y el ILA en embarazos a término o después de 40 semanas de gestación que se someten a pruebas prenatales de bienestar.

Utilizando un punto de corte ILA de 5 cm y un punto de corte de 2 cm para PVM, se encontró oligoamnios en 7.9% con ILA, pero sólo en un 1,4% con PVM (P <0,001). La técnica del ILA identifica de forma más eficiente aquellos casos de cesárea por sufrimiento fetal, admisión NICU, asfixia y aspiración de meconio (28% vs 0%, P <0,001). La relativa baja sensibilidad del ILA (11% -28%), sin embargo, se debe a una mayor tasa de falsos positivos (8%) en comparación con la técnica de PVM (1%).

Una reciente revisión sistemática de cinco ensayos aleatorios que comparaban el ILA y el PVM fue realizada por Nabhan y Abdelmoula. En la mayoría de estos ensayos, todo oligoamnios (utilizando puntos de corte de PVM <2 cm e ILA <5 cm) se consideró una indicación para inmediata inducción del parto en los embarazos más allá de 33 semanas. El meta-análisis demostró que el uso de un ILA menos de 5 cm en comparación con PVM menos de 2 cm durante la vigilancia fetal dobla de la tasa de diagnóstico de oligoamnios y duplica la consiguiente tasa de inducción del parto, pero sin mejoría en los resultados peri parto. Teniendo en cuenta lo que se sabe acerca de los valores de corte comparables para ILA y PVM, el hallazgo de un mayor diagnóstico de oligoamnios con ILA no es sorprendente.

Los resultados de la revisión Cochrane de Nabham y Abdelmoula han llevado a instar en el abandono del uso de la ILA en las pruebas ante parto debido al asociado aumento de inducciones del trabajo sin evidentes beneficios. Sin embargo, se considera que se requieren más ensayos clínicos que los comparen.

Haws y colegas realizaron recientemente un extenso metanálisis de varios medios para controlar el bienestar fetal antes y durante el parto. Afirmaron que polidramnios como diagnóstico es un factor de riesgo claro para mortalidad perinatal, asociada o no a malformaciones congénitas, insuficiencia placentaria, o de origen idiopático. También señalan que los bajos valores del ILA (por ejemplo, percentil 3) se asocian frecuentemente con resultados deficientes del embarazo, y en estos casos, un monitoreo fetal tranquilizante pierde su valor predictivo de costumbre.

Afirman además que, aunque la asociación entre ILA anormal y un resultado perinatal subóptimos ya está clara, también se evidencia que las intervenciones en respuesta a la identificación de oligoamnios o polidramnios pueden mejorar resultados. Se necesita más investigación para documentar la relación costo-beneficio de la utilización de líquido amniótico en los procedimientos de evaluación.

1.9 Manejo del Oligoamnios

Al término, un ILA de menos de 5 cm se ha usado en el pasado como un valor de corte para definir oligoamnios. Para minimizar el potencial sobreestimación de oligoamnios de importancia clínica, un punto de corte ILA de 3 cm puede ser más apropiado y acompañado por menos intervenciones. Alternativamente, la ausencia de un PVM 2 cm de profundidad y 1 cm en el plano horizontal, es significativo para el diagnóstico de oligoamnios. Debido a que representa potencial riesgo fetal, un enfoque sistemático recomienda la evaluación y elección de la intervención.

1.9.1 Evaluación de Anormalidades del Tracto Urinario

Una vez que se ha hecho un diagnóstico de oligoamnios, una evaluación ecográfica detallada del tracto urinario fetal puede revelar anomalías renales y de la vejiga, siendo éstas las causas graves más frecuentes en el segundo trimestre, por ejemplo: la agenesia renal bilateral que está asociada con oligoamnios severo y suele ser detectable después de 16 semanas de embarazo, la enfermedad renal poliquistica o multiquistica bilateral no pueden ser detectables ecográficamente hasta finales del segundo trimestre del embarazo y por lo general se asocia con menos oligoamnios severo.

La obstrucción urinaria unilateral rara vez causa disminución medible en el volumen de líquido amniótico. Debido a que las anomalías del tracto urinario se encuentran comúnmente en los fetos

aneuploides (especialmente pielectasis y uropatía obstructiva, se debe considerar la amniocentesis si estos hallazgos están presentes.

1.9.2 Evaluación de la Función Placentaria

En ausencia de rotura prematura de membranas y las anomalías del tracto urinario, la insuficiencia útero placentaria es una causa común de oligoamnios y puede surgir a partir de hipertensión materna no controlada, compromiso renal, desprendimiento de la placenta crónica, lupus sistémico y el síndrome antifosfolipídico. La hipo perfusión de la placenta conduce a la reducción de la entrega de nutrientes y agua al feto y por tanto la reducción en la producción de orina.

La restricción del crecimiento intrauterino casi siempre acompaña al oligoamnios en un 20% de los casos. Los estudios Doppler de la arteria umbilical y cerebral media ayudan a corroborar el diagnóstico de oligoamnios debido a la función placentaria deficiente.

1.9.3 Opciones de Tratamiento

En los casos de oligoamnios severo, la infusión transabdominal de solución salina en la cavidad amniótica mejora la formación de imágenes ecográficas. En una serie de Fisk y sus colegas, fueron capaces de confirmar agenesia renal en el 90% de los pacientes que utilizan amnioinfusión al visualizar mejor las estructuras fetales. Sin embargo, 13% de los diagnósticos etiológicos fueron cambiando como resultado de la información obtenida en la amnioinfusión, incluyendo el hallazgo de riñones presentes en algunos casos de sospecha de agenesia renal.

Butt y Ahmed reportaron recientemente una serie de 17 casos de oligoamnios severo (media PVM 1.8 cm) donde se realizó amnioinfusión en el segundo trimestre para reducir la frecuencia de hipoplasia pulmonar y mejorar la supervivencia. La infusión tuvo como resultado una media de parto a los 31 días, sin embargo, y la mortalidad perinatal fue del 88%, hubo 3 casos de corioamnionitis y sólo 1 bebé sobrevivió el período neonatal. Por tanto es una herramienta de diagnóstico, pero no terapéutica.

1.9.4 Manejo expectante o inducción

El tratamiento de oligoamnios se debe diseñar con la madurez fetal en mente. Los casos de válvulas uretrales posteriores requieren la intervención (es decir, un catéter permanente y drenaje) antes de las 20 semanas para evitar hipoplasia pulmonar.

En el tercer trimestre, con frecuencia se ha utilizado como una indicación para el inicio inmediato de inducción. Tales intervenciones no se han demostrado de forma convincente que funcionen para mejorar el resultado perinatal. En muchos casos, las inducciones pueden prolongar el trabajo de parto y aumentar, el parto por cesárea, riesgo de corioamnionitis y admisión en la UCIN sin mejorar necesariamente el resultado perinatal. Cuando el oligoamnios severo se desarrolla antes de las 33 de las 34 semanas, se requiere un control estricto de crecimiento fetal y el perfil biofísico y generalmente el parto se reserva para aquellos fetos que no toleraron el ambiente intrauterino, independientemente del volumen de líquido.

Más allá de las 34 semanas, el oligoamnios aumenta la probabilidad de asfixia fetal y óbito, en consecuencia, se deben considerar las pruebas fetales intensivas y la planificación del parto. Con grados leves o moderados de oligoamnios (PVM > 2 cm, ILA > 3 cm), es poco probable obtener mayor beneficio de la inducción, por lo que se debe valorar cada caso.

1.9.5 Hidratación materna

La interrelación entre el ILA bajo y la reducción del volumen intravascular materno se ha demostrado experimentalmente y clínicamente (discutido anteriormente). En mujeres con bajo ILA asociados a hipertensión crónica o deshidratación asociada a enfermedad, como fiebre o la baja ingesta de líquidos por vía oral, se han demostrado buenos resultados con la hidratación en el aumento de la producción de orina fetal y el consiguiente aumento de líquido.

En una revisión sistemática de ensayos aleatorios de hidratación materna realizados por Hofmeyr y Gu, se vio un aumento significativo en el volumen del líquido (diferencia media 2,01 cm, y el 95% CI, 1,43 a 2,60). La infusión intravenosa isotónica es menos eficaz que la hidratación oral porque los líquidos hipotónicos restauran de forma más eficiente. La hidratación oral materna con 2 litros de agua por lo menos 2 horas antes de la realización del ILA puede reducir los diagnósticos falsos positivos.

1.10 Manejo del polidramnios

1.10.1 Evaluación inicial

El polidramnios se define generalmente como un ILA o PVM mayor que el percentil 95 (16 cm o 6 cm, respectivamente, a término, de acuerdo con Magann y colegas, 20 o ILA > 24 cm o PVM de > 8 cm, de acuerdo con Moore y Cayle).

Otros han defendido una definición más restrictiva, de tal manera que sólo 1% a 2% de los casos se definen. Al usar el PVM, se diagnostica cuando la medida es más de 8 cm y con el ILA: 24-30 cm (leve), 31 a 35 cm (moderado), o por encima de 35 cm (grave). Independientemente de la edad gestacional, el polidramnios se asocia con aumento de las anomalías estructurales fetales y los resultados adversos del embarazo.

1.10.2 Deglución fetal

Las anomalías anatómicas fetales que interfieren con la deglución fetal, tales como atresia de esófago, hernia diafragmática congénita, y las masas torácicas, se asocian con polidramnios. Los fetos con lesiones del sistema nervioso central, tales como la anencefalia, pueden desarrollar polidramnios por la disminución de la deglución. El vínculo con la diabetes materna es bien reconocido, aunque la fisiopatología aún no está clara. Condiciones fetales asociadas con la anemia fetal, sobrecarga cardíaca, o insuficiencia cardíaca congestiva a menudo desarrollan polidramnios aunque la relación con la producción de orina y la deglución tampoco es clara.

1.10.3 Laboratorios

Un estudio informó que el riesgo de aneuploidía fue del 10% cuando coexisten anomalías ecográficas y sólo el 1% cuando no hay anomalías detectadas. Aunque el riesgo de aneuploidía fue bajo en ausencia de anomalías ecográficas, éste es todavía mayor que el riesgo de pérdida fetal con una amniocentesis.

1.10.4 Opciones de tratamiento

No está claro que una intervención médica mejore el resultado de la mayoría de los casos de polidramnios. Cuando una etiología es evidente, por ejemplo, la diabetes materna o anemia fetal por isoimmunización, los problemas de fondo deben ser tratados. Cuando es causado por una anomalía congénita o es idiopática, el tratamiento se centró en seguir de cerca el feto y la intervención del embarazo ante complicaciones. Un número significativo de casos de polidramnios leve resuelve espontáneamente.

1.10.5 Labor pre término

El polidramnios se asocia con un mayor riesgo de ruptura prematura de membranas y el parto prematuro, por lo que los signos maternos de trabajo de parto prematuro pueden ser útiles. Si se observan aumento de las contracciones uterinas, la evaluación ecográfica de la longitud cervical

puede ayudar a guiar el momento de la administración de corticosteroides. Una longitud cervical menor que 1,5 a 2,0 cm, especialmente con la fibronectina fetal cervical positiva con una edad gestacional menor de 34 semanas, es mandatorio de hospitalización y la administración de esteroides.

1.10.6 Amniorreducción

Se refiere a la reducción de la cantidad de líquido amniótico a través de la amniocentesis, típicamente 800 ml a varios litros. Las indicaciones incluyen compromiso respiratorio materno o dolor severo / contracciones abdominales. Es comúnmente realizado para el polidramnios visto en la etapa 1 o etapa 2 del síndrome de transfusión de gemelo a gemelo; ésta es tan eficaz como el láser fotocoagulación en las primeras etapas.

La amniorreducción tiene riesgos significativos, incluyendo la rotura de las membranas, la estimulación del trabajo de parto y el desprendimiento placentario. En una serie de 200 amniorreducciones realizadas en 94 pacientes por Elliott y colegas, la mediana de volumen eliminado era 1,500 ml (rango, 350 a 10.000 ml) con el objetivo de restaurar el volumen de líquido. Se informó de una baja tasa de complicaciones (1,5%) con parto a una edad gestacional media de 37 semanas.

1.10.7 Indometacina

La indometacina, un inhibidor de la prostaglandina sintetasa que suprime la prostaciclina fetal, que es esencial para mantener la resistencia baja de la arteria renal y un flujo urinario normal. La administración materna prolongada ha sido utilizada para tratar hidramnios en varios informes de casos. Desafortunadamente, un efecto secundario adicional de la indometacina es la constricción del conducto arterioso fetal, sobre todo después de las 30 semanas de gestación. El ILA debe controlarse diariamente durante el tratamiento, que debe detenerse cuando el volumen llega al rango normal

1.11 Conclusiones

Aún existe controversia entre el uso del bolsillo vertical mayor o realizar la medición del índice de líquido amniótico. Sin embargo, cabe destacar su importancia a la hora de establecer el bienestar fetal y perfil biofísico. Lo que está más claro es que en embarazos de alto riesgo sí se recomienda la medición del ILA.

1.12 Bibliografía

Brace, Robert. Physiology of Amniotic Fluid Volume Regulation. *Clinical Obstetrics and Gynecology* Número 2, Volumen 40, Junio 1997, pp 280-289

Magann, Everett, Isler, Christy. Amniotic Fluid Volume Estimation and the Biophysical Profile: A Confusion of Criteria. *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 96, num. 4, Octubre 2000

Magan, Everett et al. Amniotic Fluid Index and Single Deepest Pocket: Weak Indicators of Abnormal Amniotic Volumes. *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 96, Num, 5, Noviembre 2000

Magann, Everett. Et al. Ultrasound Estimate of Amniotic Fluid Volume: Color Doppler Overdiagnosis of Oligohydramnios. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Vol. 98, Num. 1, Julio 2001

Schimmer, David. Moore, Thomas. Sonographic Evaluation of Amniotic Fluid Volume. *Clinical Obstetrics and Gynecology* Volumen 45, Num 4, 1026–1038, 2002

Magann, Everett. Effect of Maternal Hydration on Amniotic Fluid Volume. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 101, Num. 6, Junio 2003

Moore, Thomas. Sonographic Screening for Oligohydramnios: Does It Decrease or Increase Morbidity? *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Vol. 104, Num. 1, Julio 2004

Magan, Everett. Biophysical Profile With Amniotic Fluid Volume Assessments. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Vol. 104, Num. 1, Julio 2004

Moore, Thomas. The Role of Amniotic Fluid Assessment in Evaluating Fetal Well-Being. *Clin Perinatol* 38 (2011) 33–46

Gyamfi, Cynthia. Oligohydramnios at 340/7–366/7 weeks: observe or deliver. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, setiembre 2011

Tema II: Madurez Pulmonar

2.1 Introducción

A partir de la publicación sobre el consenso realizado por el Instituto Nacional de Salud sobre los efectos de los corticosteroides para la Madurez Fetal en 1994, se han utilizado de rutina en la práctica clínica alrededor del mundo. Esta terapia tiene su origen en 1969 cuando Liggins publicó sobre la inesperada viabilidad en corderos prematuros después de su uso in útero. Desde entonces, se han estudiado mucho sus efectos fisiológicos y bioquímicos así como sus mecanismos de acción en otros tejidos.

El estado de la maduración pulmonar fetal puede ayudar al médico a determinar cuándo debe producirse el parto. Las pruebas de madurez pulmonar fetal no se deben realizar, y están contraindicadas, cuando el parto es obligatorio por indicaciones fetales o maternas.

Por el contrario, una prueba que denote madurez antes de las 39 semanas de gestación, en ausencia de circunstancias clínicas adecuadas, no es una indicación para el parto. Se han reportado: síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, y otras complicaciones, en relación a recién nacidos prematuros aún en presencia de pruebas positivas para madurez pulmonar.

Para prevenir prematuridad iatrogénica, la madurez pulmonar se debe corroborar, si se planea un parto antes de las 39 semanas, a menos, que ésta se pueda confirmar por alguno de los siguientes hallazgos: ultrasonido antes de las 20 semanas que sea acorde a las 39 semanas, hallazgo de frecuencia cardíaca fetal por ultrasonido Doppler desde hace 30 semanas a la fecha, o que hayan transcurrido 36 semanas desde que se obtuvo una prueba de embarazo positiva en suero u orina. Si ninguno de estos criterios confirma una edad gestacional de 39 semanas o más, se debe replantear la fecha de parto.

El ultrasonido se debe considerar para confirmar edad gestacional en relación al último período menstrual si: existe una semana de diferencia en relación a medición cefalo caudal en el primer trimestre, o 10 días si se realizan mediciones múltiples para el segundo trimestre (hasta las 20 semanas): diámetro biparietal, circunferencias abdominal y cefálica, y longitud femoral.

El riesgo de síndrome de distres respiratorio se aumenta de forma significativa en infantes nacidos de forma programada entre las 37,0 a 38,6 semanas. En un estudio retrospectivo de 1,284 cesáreas

electivas, el SDR se diagnosticó en 25 de 1000 nacidos vivos, si ocurrió entre las 37 a 38,6 semanas; versus una tasa menor de 7 por cada 1000 nacidos después de las 39 semanas. Non hubo variación en cuanto al parto vaginal, promedio de 3 a 4 por cada 1000 nacidos para las mismas edades gestacionales.

2.2 Desarrollo pulmonar

El desarrollo del sistema pulmonar comienza aproximadamente 3 semanas después de la concepción y continúa durante la infancia. A partir de las 16 a 24 semanas de gestación, los primeros bronquiolos se desarrollan, y el epitelio se vasculariza y diferencia. En la fase alveolar del desarrollo pulmonar, que comienza a las 22 a 23 semanas de gestación, se da la división bronquiolar, y se producen finos sáculos conocidos como alvéolos. De forma concomitante se da la proliferación de capilares alrededor de estos alvéolos, el cual hace posible y eficaz el intercambio de gases después del parto.

Los alveolos están revestidos por los neumocitos tipo II, que se encargan de producir fosfolípidos los cuales son "empaquetados" en cuerpos lamelares. El surfactante es el nombre dado a un grupo de componentes de fosfolípidos que puede ser liberado de estos cuerpos lamelares y reducir la tensión superficial dentro de los espacios alveolares. El mantenimiento de una baja tensión superficial en los alvéolos permite que los sacos alveolares se mantengan expandidos, lo que hace posible un continuo y máximo intercambio gaseoso.

Durante la última parte del embarazo, la actividad respiratoria fetal permite el paso de surfactante al líquido amniótico donde su cantidad o función puede ser evaluado. El más prominente de estos compuestos tensoactivos es la lecitina, que generalmente aparece más temprano en la gestación que otro de sus componentes, el fosfatidilglicerol.

Una deficiencia en la cantidad de surfactante en lactantes prematuros conduce a una tensión superficial más alta dentro de los alvéolos, causando el colapso alveolar y el intercambio gaseoso difícil. El resultado es la hipoxia neonatal, con el empeoramiento adicional de la función pulmonar la cual es manifestada por la presencia de acidosis.

Las señales de SDR: incluyen taquipnea neonatal, retracciones torácicas y cianosis, los cuales se pueden producir, a menudo, varias horas posteriores al nacimiento del producto.

Otras complicaciones asociadas con el SDR incluyen: enterocolitis necrotizante, conducto arterioso persistente, hemorragia interventricular, y la infección. Algunos sobrevivientes experimentarán displasia broncopulmonar, o enfermedad pulmonar crónica.

2.3 Pruebas de madurez pulmonar

Existen pruebas de laboratorio que permiten medir la concentración de ciertos componentes del surfactante pulmonar (pruebas bioquímicas) o la medición de los efectos de estos fosfolípidos (pruebas biofísicas). Dentro de las pruebas bioquímicas se puede realizar la medición de la relación lecitina / esfingomielina y determinar la presencia de fosfatidilglicerol. Las pruebas biofísicas incluyen la polarización por fluorescencia (TDX-FLM II). El conteo de cuerpos lamelares también está disponible. Una prueba utilizada con menor frecuencia incluye la densidad óptica del líquido amniótico a 650 nm.

Ninguna prueba ha sido concluyente demostrando ser superior a la otra, y cada uno requiere su propia norma para definir el riesgo de SDR neonatal. Las comparaciones entre las diferentes pruebas han demostrado resultados variables.

La comparación de la relación de lecitina / esfingomielina con el recuento de cuerpos lamelares en 833 recién nacidos dentro de las 72 horas de realizadas las pruebas de madurez pulmonar fetal indican una prevalencia de RDS del 12%, observado que ambas pruebas tenían una sensibilidad similar para detectar el riesgo de SDR: del 81,8% y 88,9%, respectivamente, y el valor predictivo negativo 96,8% y 97,7%, respectivamente.

Las comparaciones de conteo de cuerpos lamelares (límite superior de 50.000) y los resultados del ensayo TDx-FLM II (mayor que 55 mg / g) también demostraron características similares en cuanto a sensibilidad, arrojando un valor de 92% y 83%, respectivamente y un valor predictivo negativo para estas pruebas de 99% y 98%, respectivamente.

Los estudios que comparan proporciones lecitina / esfingomielina con TDx-FLM demuestran que ambas pruebas tienen una alta sensibilidad para SDR y un alto valor predictivo negativo. Los hijos de 109 mujeres embarazadas nacidos dentro de las 72 horas de haber realizado las pruebas de madurez pulmonar fetal, demostraron SDR en 9%. En este estudio, utilizando los valores de corte de 45 mg / g para el TDx-FLM y 2 para la relación lecitina / esfingomielina, la sensibilidad y el valor predictivo negativo fue del 100% para ambos.

Un estudio multi institucional compara características de la relación de lecitina / esfingomielina, presencia de fosfatidilglicerol, el conteo de cuerpos lamelares y TDx-FLM II. Los investigadores encontraron que las características eran similares en una población de 220 recién nacidos a las 48 horas de haberse realizados las pruebas de madurez.

Los valores de corte eran: para la relación lecitina /esfingomielina de 2,5, la presencia fosfatidilglicerol mayor que 0,5, TDx FLM-II mayor de 40 mg / g, y el conteo de cuerpos lamelares superiores 30000. Idealmente, los laboratorios deben estandarizar sus propios valores de corte para las pruebas de madurez pulmonar, aunque pocos tienen reportes de pronóstico para estos resultados. Los valores predictivos para estas pruebas varían según la población y su prevalencia a SDR. Además, existe un riesgo de SDR aún con pruebas de madurez positivas, con riesgos variables según la edad gestacional.

2.3.1 Polarización por fluorescencia

Este estudio se basa en una unión competitiva de una sonda fluorescente a la albumina y el surfactante. Cuando se une a la albumina los valores son altos, y bajos cuando se une al surfactante. En el líquido amniótico, la medición hecha por un analizador automático refleja la relación surfactante y albúmina, lo cual correlaciona con la madurez pulmonar. Se han hecho modificaciones recientes a esta prueba para la cual se usa solo 1 ml.

En la versión comercial reciente los valores sobre 55 mg de surfactante por 1 gr de albumina se consideran normales, menos de 40 mg por 1 gr son sugestivo de inmadurez y entre 40 y 54 son intermedios. En un estudio retrospectivo de 185 muestras, un valor de corte mayor o igual a 45 mg/g tuvo una sensibilidad del 100% con una especificidad del 84%. La sangre y meconio alteran el resultado.

2.3.2 Relación lecitina/esfingomielina

Conforme avanza la edad gestacional aumenta la concentración de lecitina, mientras que la esfingomielina se mantiene constante, además es necesario relacionar al aumento de líquido amniótico conforme progresa el embarazo. Su determinación requiere una cromatografía fina. Un valor de 2 se acepta como indicador de madurez. La popularidad de esta prueba ha bajado por su alto costo y tiempo necesario para realizarla: alrededor de 5 a 6 horas y requiere alto entrenamiento. La sangre y meconio interfieren con el resultado.

2.3.3 Presencia de fosfatidil

Éste es un constituyente menor del surfactante. Debido a que mejora la propagación de los fosfolípidos sobre la superficie alveolar, su presencia indica un estado más avanzado de la madurez pulmonar fetal. Se puede determinar utilizando cromatografía en capa fina como una extensión de la relación lecitina / esfingomielina. Además, un test ha sido desarrollado utilizando antisueros

específicos para fosfatidilglicerol. Esta prueba se puede realizar rápidamente y, en general no se ve afectada por la presencia de sangre, meconio, u otros contaminantes.

Su aparición relativamente tarde en el embarazo significa que su tasa de falsos positivos para SDR es alta. Estudios previos indican que cuando estaba presente, el riesgo de SDR fue muy baja (menos de 1%). Cuando estaba ausente, el riesgo de SDR estaba en el rango de 25%, que es suficiente para predecir una ocurrencia de disfunción respiratoria.

2.3.4 Cuerpos lamelares

El surfactante se almacena dentro de neumocitos tipo II en forma de cuerpos lamelares. Estos cuerpos son secretados activamente en el espacio de los alvéolos y por lo tanto en el líquido amniótico. La similitud de tamaño del cuerpo laminar a la de plaquetas permite el uso de un contador de plaquetas para determinar su conteo, el cual es simple, rápido, barato, fiable y predice madurez pulmonar. Sin embargo, no hay protocolos claramente establecidos, instrumentación coherente, directrices, o el consenso sobre los valores de corte.

En un estudio de cohorte de 527 recién nacidos, valores de corte entre 30.000 y 50.000, se definieron como indicadores de madurez pulmonar. Con un valor de corte de 50 mil fueron menores: la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, asistencia respiratoria neonatal, y en general complicaciones neonatales. Un estudio similar de 80 embarazos documentó un valor predictivo negativo del 93% con valor mayor a 50 mil. La muestra se puede alterar por meconio o sangre aumentando su valor.

2.4 Interpretación de estudios

Las pruebas de madurez pulmonar tienen un alto valor predictivo negativo, y si resultan positivas es probable un SDR. El fin primordial de estas pruebas es predecir la ausencia de SDR.

Las pruebas de madurez pulmonar fetal han sido tradicionalmente basadas en el resultado por sí solo, no teniendo en cuenta la edad gestacional del feto. Más recientemente, se ha reconocido que la probabilidad de SDR neonatal depende tanto del resultado de la prueba de madurez pulmonar fetal y la edad gestacional en que se realizó la prueba.

La prevalencia de SDR dentro de una población alterará el valor predictivo positivo de la prueba. No obstante, combinando resultados de las pruebas y la edad gestacional mejora la capacidad del médico para aconsejar a los pacientes sobre riesgos neonatales, incluyendo el riesgo de SDR, con

parto programado. Otro factor en la elección de la prueba es el efecto de los diversos contaminantes en los resultados de las pruebas.

2.5 Elección de esteroides

La betametasona y dexametasona son los corticosteroides más ampliamente estudiados y por lo general han sido los preferidos para el tratamiento prenatal para acelerar la maduración de órganos fetales. Ambos atraviesan la placenta en su forma activa y tienen actividad biológica casi idéntica. Ambos carecen de actividad mineralocorticoide y tienen relativamente una débil acción inmunosupresora con el uso a corto plazo. Aunque betametasona y dexametasona sólo se diferencian por un grupo metilo, la betametasona tiene una vida media más larga debido a su menor aclaramiento y un mayor volumen de distribución.

El panel de consenso del año 2000 llevado a cabo por el Instituto Nacional de salud Infantil y de Desarrollo Humano, revisó todos los informes disponibles sobre la seguridad y eficacia de la betametasona y dexametasona. No encontró evidencia científica que apoye la recomendación de elegir uno sobre otro. De los 10 ensayos incluidos en Cochrane sobre el tema, no hubo diferencias en mortalidad perinatal o en la actividad biofísica, pero hubo una disminución en la incidencia de hemorragia intraventricular con el uso de dexametasona.

Un estudio observacional reportó menos frecuencia de efectos adversos neurológicos a los 18–22 meses después del uso de betametasona. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar uno sobre otro.

El Comité de Práctica Obstétrica recomienda estos esquemas:

Betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas, dos dosis

Dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas, cuatro dosis.

Se recomienda un único curso para embarazos entre las 24 y 34 semanas con riesgo de parto prematuro dentro de los próximos 7 días. Se debe dar un curso cuando exista ruptura de membranas antes de las 32 semanas para reducir el riesgo de distres respiratorio, mortalidad perinatal y otras morbilidades. No hay datos sobre su eficacia en fetos pre viables, por tanto no se recomiendan. Se debe considerar un único curso de rescate si el esquema se aplicó hace 2 semanas y aún la edad gestacional es menor de 32,6 semanas y es probable un parto en los próximos 7 días. No se recomiendan más de dos cursos.

2.6 Efectos de los esteroides

2.6.1 Efectos en pulmones

Se ha visto en modelos animales la capacidad de estimular el desarrollo estructural del parénquima pulmonar a nivel celular, en cuanto a diferenciación de células tipo II y a nivel del mesénquima por medio de la condensación de los septos saculares. A nivel microscópico es posible ver las células tipo II vistas en el adulto, así como cuerpos lamelares bien estructurados y micro vellosidades pulmonares.

También permiten la expansión máxima del volumen pulmonar, reflejando una madurez estructural, independientemente del surfactante. Reducen el flujo de proteínas de la vasculatura pulmonar hacia el espacio aéreo, y acelera el aclaramiento de fluido pulmonar antes del nacimiento.

En varias especies de animales los esteroides aumentan la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, y catalasa. Se ha visto que inducen la Na⁺,K⁺-ATPasa y la subunidad alfa de canales de Na, las cuales actúan en el aclaramiento de fluidos pulmonares. Cada efecto representa maduración precoz de actividad enzimática, protectora para la transición de vida extrauterina.

2.6.2 Efectos en el surfactante

El estímulo de los corticosteroides sobre el surfactante se ha estudiado in vivo y en cultivos tisulares. Todos los componentes del surfactante como los lípidos y las proteínas asociadas, se inducen por los esteroides, aumentando el contenido del surfactante. La dexametasona aumenta las proteínas asociadas al surfactante A, B, C, y D, estimula la producción de sintetasa de ácidos grasos, colina fosfato, citidiltransferasa, lisofosfatidilcolina y acil CoA transferasa, todas ellas necesarias para la síntesis de fosfolípidos. Estos efectos promueven el desarrollo de cuerpos lamelares que se secretan al lumen del espacio aéreo y aumentan el contenido de fosfatidilcolina en tejido pulmonar y alveolos.

2.6.3 Efectos en otros tejidos

Estimulan la cito diferenciación y causan cambios precoces en proteínas reguladoras en al menos 16 tipos diferentes de tejidos, acelerando su maduración sin alterar la secuencia de eventos normales de desarrollo.

Algunos estudios se realizaron en relación a la madurez intestinal que provocan los esteroides. Aumentan la madurez de glándulas y vellosidades, inducen enzimas digestivas y funciones digestivas

mientras que decrece la absorción de proteínas. En hígado, aceleran la síntesis de glicógeno y su depósito, inducen enzimas metabólicas. También inducen enzimas pancreáticas y la respuesta de la insulina a la glucosa.

La piel sufre una cito diferenciación y queratinización. Regular la Na⁺,K⁺-ATPasa en el riñón y aumentan la filtración glomerular y la reabsorción de Na. En la glándula adrenal fetal aumentan la respuesta de la ACTH a nivel de la corteza y la epinefrina por inducción de la feniletanolamina-N-metil transferasa, que permite la respuesta a las catecolaminas al nacimiento.

Los efectos en la médula adrenal son importantes para la adaptación de vida extrauterina por los conocidos efectos de las catecolaminas en la perfusión cardiovascular., movilización de glucosa y termogénesis. La actividad de la adenil ciclasa en el miocardio es vital para mejorar la función respiratoria, cardiovascular y metabólica. Además permite la expresión de isoformas de la Na⁺,K⁺-ATPasa alfa que permite madurez cardiovascular.

2.7 Beneficios

En 1972, el primer estudio randomizado sobre la administración de corticosteroides en humanos, demostró una menor mortalidad, y menos SDR, en prematuros menores de 34 semanas, tratados con betametasona al menos 24 horas antes del parto. En los próximos 20 años, se realizaron múltiples estudios documentando su eficacia.

A pesar de esto, su uso aún era poco, por lo que en 1994 el Instituto Nacional de Salud (NIH) realizó la Conferencia de Consenso para la Madurez Fetal en Resultados Perinatales. En estos estudios se vio una reducción del 50% en el SDR, en niños nacidos de 24 horas a 7 días después del tratamiento. Hubo un 40% menos mortalidad y menos hemorragia interventricular. También hubo beneficio con menos de 24 horas de nacidos previo al tratamiento.

Se demostró una menor necesidad de surfactante y una mejor respuesta a éste. También se demostró una disminución en la hemorragia interventricular y la leucomalacia peri ventricular. Los beneficios se extendieron a menores de 31 semanas, aún con dudas sobre sus efectos en prematuros extremos, sin embargo, estos grupos de edad fueron poco incluidos en los estudios.

Los corticosteroides maduran otros tejidos. Se han visto que productos de muy bajo peso al nacer que recibieron tratamiento tienen presiones arteriales más estables, con menor necesidad de reanimación. No hay evidencia de efectos a largo plazo en sistema cardiovascular como hipertensión o hipertrofia cardíaca.

Los productos tratados tienen menos pérdidas insensibles de agua, menos hiponatremia, diuresis temprana y natriuresis. Estos efectos son mediados por la actividad de la Na⁺K⁺-ATPasa, en células pulmonares, y diferenciación en células renales con aumento de la adenilato ciclasa. Hay menor incidencia de ducto arterioso permeable y menos enterocolitis necrotizante. No hay evidencia de alteración en la función pulmonar, crecimiento, o neurodesarrollo

Por tanto, los corticosteroides reducen la mortalidad, el SDR, y la hemorragia intraventricular en preterminos. Este beneficio se extiende de las 24 a las 34 semanas y no hay diferencia por género o raza. El mayor beneficio se da a las 24 horas de haberse aplicado, sin embargo aún con menos tiempo hay beneficios. Los efectos se suman a la eficacia del surfactante. En casos de ruptura de membranas, se ha visto que los efectos son mayores que con membranas íntegras.

2.8 Riesgos

Algunos reportes sugieren un aumento en infecciones maternas en presencia de ruptura de membranas, sin embargo éste dato se ha descartado. Por otro lado, los cursos repetidos se han asociado a alteraciones en el crecimiento y desarrollo de fetos prematuros. En un estudios con tres o más cursos se vio una disminución en el peso al nacer y circunferencia cefálica, con aumento del SDR y patología pulmonar crónica.

2.9 Mecanismo de acción

Se ha visto que inducen la expresión génica mediada por el receptor del glucocorticoide para las proteínas SP-B y SP-C, las cuales son críticas para la función normal del surfactante, aumentan su síntesis por medio del RNA mensajero y además sus precursores.

La expresión génica aumenta a la hora después de aplicada la dosis con un máximo del aumento del RNAm y proteínas a las 24 y 48 horas respectivamente. Hay reversibilidad de la inducción al disociar el esteroide del receptor, respuesta a glucocorticoides naturales o sintéticos y no a estrógenos, andrógenos o progestinas y respuesta según dosis.

La inducción máxima de proteínas pulmonares o su RNAm ocurren a concentraciones nano molares de dexametasona a 10 veces más que la concentración de cortisol dada por la afinidad de ambos a receptores de glucocorticoides. Niveles fisiológicos por estrés de cortisol endógeno o concentraciones pico de corticosteroides sintéticos son suficientes para aumentar la síntesis proteica en tejidos fetales.

2.9.1 Reversibilidad y tratamiento

Los niveles de RNAm de SP-B y SP-C declinan a los 2 a 3 días después de terminar el tratamiento. Lo mismo ocurre con SP-A y enzimas inducidas para síntesis de lípidos. Esto concuerda con las propiedades de glucocorticoides en adultos, donde su aumento con el ciclo circadiano produce una estimulación cíclica de enzimas inducibles.

Los estudios han revelado ciertos hallazgos importantes como: que el tratamiento 48 horas antes del nacimiento mejora la función pulmonar, esto medido por compliance pulmonar y volumen pulmonar máximo de 40cm H₂O, cambios que ocurren sin la influencia del surfactante en el fluido pulmonar en modelos animales. También se demostró que la función mejoró a las 15 horas después del tratamiento. Este es un reflejo de la madurez morfológica del pulmón.

Se ha determinado que 2 semanas después del tratamiento, los componentes del surfactante están aumentados en fluidos pulmonares, momento en el cual se tiene el máximo efecto de los corticosteroides. También se concluyó que el beneficio de los corticosteroides se mantiene hasta 2 semanas después de la última dosis.

Como otro hallazgo, se ha encontrado una fuerte correlación entre las concentraciones de SP-A, SP-B, y fosfatidilcolina saturada, sugestiva de la inducción del surfactante por los corticosteroides. A pesar de ésta inducción, los niveles de proteínas del surfactante y lípidos a las 2 semanas del tratamiento con betametasona, son apenas 20 y 44% de los valores al término. Por tanto, aún con terapia prenatal óptima, los prematuros tendrán deficiencia del surfactante y función pulmonar anormal.

2.9.2 Niveles post tratamiento

Inicialmente, Liggins usó una suspensión de 6 mg de betametasona fosfato más 6 mg betametasona acetato, dos dosis cada 24 horas. Esta dosis permitió una rápida exposición por hidrólisis de la forma fosfato, y una exposición sostenida por la hidrólisis del acetato. La cantidad sérica máxima en la madre fue medida a la hora y en el feto a las 2 horas. La vida media fue de 6 horas y no se detectó en niños nacidos más de 40 horas de aplicada.

La eficacia se debe a su potencia glucocorticoide intrínseca, transferencia de la madre al feto, y la tasa de aclaramiento de la sangre. Todos los corticosteroides sintéticos tienen mayor afinidad por los receptores glucocorticoides que el cortisol, también tienen mayor vida media. Solo aquellos no unidos a proteínas plasmáticas cruzan la placenta, y están disponibles para el uso celular. Muchos de los

sintéticos como la dexametasona y betametasona, no la prednisona, no están unidos a globulina específicas, diferente al cortisol, por lo que el 50% de ellos está disponible para paso placentario. Poca cantidad fisiológica de cortisol cruza la placenta.

El tiempo total de influencia de glucocorticoides en otros tejidos es mayor que los niveles plasmáticos por una lenta disociación del receptor y una vida media más larga de las proteínas inducidas. Un único ciclo puede suprimir de forma transitoria el eje adrenal materno y fetal, aunque los niños son capaces de responder al estrés normal al nacimiento. Los niveles máximos circulantes después del tratamiento están en el rango fisiológico de estrés, equivalentes a los valores en niños no tratados con asfixia o SDR al nacer.

La dosis usual de dexametasona postnatal produce mayores niveles circulantes y por días o semanas. La cantidad de receptores ocupados aumenta de un 25% hasta un 75% o más, lo que lleva a una gran inducción genética en los tejidos blanco. Liggins no vio mayor beneficio con dosis aumentadas, y su dosis escogida inicialmente dio buenos resultados clínicos.

2.9.3 Cursos múltiples

No hay evidencia científica que los esteroides aumenten el riesgo de infección neonatal, aunque cursos múltiples se asocian a supresión adrenal. Estudios de seguimiento a los 14 años de la exposición de un curso de esteroides, indican que no hay riesgo de alteración en el neurodesarrollo. En un estudio randomizado de un ciclo versus cursos repetidos, se vio una reducción en el peso al nacer, y mayor tasa de pequeños para la edad gestacional, principalmente después de 4 cursos.

Otros 6 estudios demostraron menor peso fetal y circunferencia cefálica, los cuales fueron hallazgos no encontrados en otros estudios. En el consenso del año 2000 se señaló que los estudios para definir riesgos y beneficios son escasos por sus inconsistencias metodológicas.

En el consenso del 2000, se sugiere un potencial beneficio, especialmente en la reducción del SDR, los efectos deleterios en relación con la mielinización cerebral, crecimiento pulmonar y función eje hipotálamo-hipófisis. El seguimiento de niños a los 2 años, con cursos repetidos, no muestra diferencias en función física o neurocognitiva. Aunque no es estadísticamente significativo, el riesgo relativo de parálisis cerebral es 5,7% con múltiples cursos. Efectos maternos incluyen riesgo de infección y supresión del eje hipotalámico.

La utilidad de estos cursos de rescate sigue siendo cuestionada para aquellos pacientes que recibieron tratamiento hace más de 1 o 2 semanas y persiste un nuevo riesgo de parto pretermino. Se ha sugerido que el beneficio decrece después de 7 días, sin embargo, este tiempo es controversial.

Un estudio randomizado multicentrico utilizó un solo curso en 437pacientes sin ruptura de membranas comparó el uso de un único curso antes de las 30 semanas y al menos 14 días antes del nacimiento, y se determinó que antes de las 33 semanas, la mayoría tendría riesgo recurrente de parto prematuro. Se vio una marcada reducción en SDR, la necesidad de surfactante y morbilidad en general para los menores de 34 semanas. No hubo aumento de sepsis neonatal, aunque la capacidad de medir estas complicaciones fue menor.

2.10 Conclusiones

No cabe duda que el descubrimiento del uso de esteroides para madurez pulmonar marcó un antes y después en la medicina materna fetal. Ésta ha sido de los hallazgos más valiosos y aplicables en la obstetricia. Continuarán los estudios y los efectos probables.

2.11 Bibliografía

Liggins, g. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515

Lewis, Pamela et al. Amniotic Fluid Lamellar Body Count: Cost effective Screening for Fetal Lung Maturity. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 1999;93:387–91

Kumar, Praveen. Neonatal Morbidity and Growth in Very Low Birth-Weight Infants after Multiple Courses of Antenatal Steroids. *Journal of Perinatology* (2005) 25, 698–702

Elimian, Andrew. Antenatal Betamethasone Compared With Dexamethasone (Betacode Trial) A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:26–30

Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Volumen 109, Número 1, enero 2007

Fetal Lung Maturity. *ACOG. Practice Bulletin*, Num 97, setiembre 2008

Gyamfi, Cynthia. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:219

Vidaeff, Alex. Potential Risks and Benefits of Antenatal Corticosteroid Therapy Prior to Preterm Birth in Pregnancies Complicated by Severe Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin N Am* 38 (2011) 205–214

Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Committee on Obstetric Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Num 475, febrero 2011

Merrill, Jeffrey y Ballard, Roberta. Clinical Use of Antenatal Corticosteroids: Benefits and Risks. *American Academy of Pediatrics*. Marzo 2012.

Ballard, Philip. Scientific Rationale for the Use of Antenatal Glucocorticoids to Promote Fetal Development. *American Academy of Pediatrics*. Marzo 2012.

Bonanno, Clarisa. Antenatal Corticosteroids in the Management of Preterm Birth: Are We Back Where We Started? *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 (2012) 47–63

Beena D. Kamath-Rayne, Antenatal Steroids for Treatment of Fetal Lung Immaturity After 34 Weeks of Gestation An Evaluation of Neonatal Outcomes. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2012;119:909

McKinlay, Christopher. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. American Journal of Obstetrics & Gynecology. Marzo 2012

Crowther, Caroline et al. Australasian randomised trial to evaluate the role of maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone prior to preterm birth to increase survival free of childhood neurosensory disability (A*STEROID): study protocol. BMC Pregnancy and Childbirth 2013, 13:104

Jin-Yi Kuk. Optimal time interval between a single course of antenatal corticosteroids and delivery for reduction of respiratory distress syndrome in preterm twins. Am J Obstet Gynecol 2013;209:256

Tema III: Restricción de Crecimiento Intrauterino

3.1 Introducción

La restricción del crecimiento intrauterino es un retraso en la velocidad de crecimiento esperada que conduce a productos con un peso bajo. Sigue siendo un factor importante para la morbilidad y mortalidad perinatal, y aumenta los riesgos de efectos adversos para la salud a lo largo de toda la vida.

El concepto de evaluar el crecimiento fetal en referencia a los percentiles ha sido incorporado a la medicina perinatal desde 1973. Esto permite no sólo la detección prenatal de la restricción, pero la iniciación de pasos para diagnosticar posibles enfermedades subyacentes, tales como: aneuploidía, la infección viral y los síndromes no aneuploides antes del nacimiento.

Con la evolución de la ecografía Doppler prenatal y la evaluación de los parámetros biofísicos fetales, se ha logrado obtener una significativa información sobre la evolución prenatal y la respuesta del feto ante la disfunción placentaria y los impactos a corto y largo plazo.

3.2 Terminología

La clasificación de fetos y recién nacidos que han fallado en alcanzar pesos normales, es inconsistente. El término: restricción de crecimiento intrauterino se aplica a productos con un peso fetal estimado menor al percentil 10 para la edad gestacional, mientras que el pequeño para la edad gestacional se usará para describir recién nacidos con peso menor al percentil 10 sin otras alteraciones hemodinámicas.

3.3 Prevalencia

La prevalencia depende de la definición que se use. Se ha acordado, que aquellos fetos con peso menor al percentil 10, sin embargo, esta definición no contempla, el potencial individual de crecimiento del feto, y su uso puede fallar en identificar fetos de mayor tamaño que no han alcanzado su potencial máximo y pueden estar en riesgo de eventos adversos. A la vez se puede subdiagnosticar fetos restringidos en aquellos pequeños constitucionales. Algunos investigadores se han dedicado a diseñar fórmulas para crecimiento individual estandarizado, aunque estas no han mejorado los resultados.

3.4 Morbilidad-mortalidad perinatal

La restricción del crecimiento fetal aumenta los riesgos de la morbilidad neonatal y muerte neonatal. Por otra parte, los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que estos están predispuestos al desarrollo de retraso cognitivo en la infancia y enfermedades en la edad adulta (por ejemplo, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular).

La restricción del crecimiento fetal se asocia con un aumento significativo del riesgo de muerte fetal. Un peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional, tiene un riesgo de muerte fetal de aproximadamente 1,5%, que es el doble de la tasa de fondo de los fetos de crecimiento normal.

Comparativamente, el riesgo de muerte fetal aumenta a 2,5% en el peso fetal inferior al percentil 5 para la edad gestacional. Fetos con restricción del crecimiento con ausencia o flujo reverso de fin de diástole de la arteria umbilical tiene un mayor riesgo de resultados adversos y tienen un aumento de la frecuencia de la mortalidad neonatal y la morbilidad.

Recién nacidos pequeños para la edad gestacional están predispuestos a complicaciones, incluyendo la hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipotermia, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, convulsiones, sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria y muerte neonatal.

3.5 Etiología

Las causas se pueden clasificar como: maternas, fetales y placentarias. Aunque los mecanismos fisiopatológicos son diferentes, el resultado final es el mismo: una perfusión útero-placentaria subóptima y por tanto una pobre nutrición fetal.

3.5.1 Causas maternas:

Enfermedades asociadas:

Condiciones médicas de la madre que pueden resultar en restricción del crecimiento fetal o PEG, incluyen cualquier trastorno crónico que se asocia con enfermedad vascular como los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, síndrome anti fosfolípido, estados de trombofilia autoinmunes, entre otros. Por el contrario, en las trombofilias heredadas, incluida la mutación del factor V Leiden, la mutación de la protrombina, o mutación del gen de metilentetrahidrofolato reductasa no se han encontrado una asociación consistente con la restricción del crecimiento fetal o PEG.

Abuso de sustancias:

El tabaquismo se ha asociado a un aumento del riesgo de 3.5 veces. Se ha asociado el consumo de alcohol, con tan solo uno o dos tragos al día, cocaína y narcóticos.

Nutrición materna:

Estudios longitudinales en mujeres que han dado a luz en momentos de desnutrición han encontrado una asociación con PEG. En estos estudios una baja ingesta de proteínas antes de las 26 semanas de embarazo se ha asociado con PEG, y una restricción severa de calorías, ejemplo: 600–900 kcal por día, ha tenido reducción modesta en el peso fetal. No hay evidencia suficiente para sugerir que una ingesta adicional de nutrientes en ausencia de desnutrición materna, aumente el peso fetal o mejore el pronóstico en caso de sospecha de restricción.

Embarazo múltiple:

Aunque los embarazos de gemelos representan sólo el 2-3% de los nacimientos en los Estados Unidos, éstos representan el 10-15% de los resultados neonatales adversos y están asociados con un aumento de la frecuencia de los nacimientos prematuros y PEG. El riesgo en las gestaciones múltiples puede ser tan alto como 25% de los embarazos de gemelos y el 60% de los embarazos de triples y cuádruples. Además, los embarazos gemelares monocoriales corren el riesgo de PEG debido al intercambio desigual y al síndrome de transfusión de gemelos.

Exposición a teratógenos:

La exposición materna a ciertos medicamentos está asociada a la restricción del crecimiento fetal. El efecto de cualquier medicamento en particular depende de la teratogenicidad inherente de la droga, el momento y la duración de la exposición, la dosis, y la predisposición genética de cada individuo para el metabolismo de fármacos. Uso de ciertos medicamentos antineoplásicos (por ejemplo, ciclofosfamida), fármacos antiepilépticos (por ejemplo, ácido valproico), y fármacos antitrombóticos (por ejemplo, warfarina), se ha asociado con un mayor riesgo de restricción fetal.

Enfermedades infecciosas:

Se ha estimado que la infección intrauterina puede ser la etiología primaria subyacente aproximadamente en un 5-10% de los casos de restricción del crecimiento fetal. La malaria ha sido

causa de casos de restricción de crecimiento fetal en todo el mundo. Otras infecciones implicados incluyen citomegalovirus, la rubéola, la toxoplasmosis, la varicela y la sífilis

3.5.2 Causas fetales:

Desordenes genéticos y estructurales:

La restricción del crecimiento fetal se asocia con ciertas anomalías cromosómicas, ejemplo: al menos el 50% de los fetos con trisomía 13 o trisomía 18. También se ha asociado el mosaicismo, que se identifica por muestreo de las vellosidades coriónicas. Los fetos con muchos tipos de malformaciones estructurales (pero sin anomalías cromosómicas o genéticas) también tienen un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal. Por ejemplo, los fetos y los recién nacidos con cardiopatía congénita tienen un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal. La gastrosquisis es otra malformación asociada comúnmente que está presente en hasta 25% de los casos de este problema.

3.5.3 Alteraciones de placenta y cordón:

La placentación anormal que resulta en pobre perfusión (es decir, insuficiencia placentaria) es la más causa más común asociada a la restricción del crecimiento fetal se han asociado ciertos desórdenes de la placenta (como desprendimiento, infarto, forma circumvalata, hemangioma y corioangioma) y anomalías del cordón umbilical (por ejemplo, inserción velamentosa o marginal).

Otros trastornos, tales como la placenta acreta y placenta previa, no han sido asociados de manera consistente con la restricción del crecimiento fetal. Aproximadamente el 1% de todos los embarazos se complican por la presencia de una arteria umbilical única. Ésta, en ausencia de anomalías anatómicas o cromosómicas adicionales, se ha asociado con la restricción del crecimiento fetal en algunos estudios, pero no en otros.

3.6 Función placentaria

La exitosa adhesión del blastocisto postconcepcional inicia una cascada de desarrollo de la placenta que puede ser monitoreado clínicamente desde el primer trimestre. La invasión trofoblástica en la capa media de las arterias espirales maternas es responsable de la disminución de impedancia de flujo de sangre en el compartimiento materno de la placenta. El desarrollo de las vellosidades y su diferenciación son fundamentales para disminuir la resistencia del flujo sanguíneo en la circulación umbilical del feto, aumentar la superficie de intercambio de nutrientes y desechos y la difusión del O₂, principalmente.

Los sistemas de transporte de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos mejoran su eficiencia para procurar que el feto obtenga estos nutrientes esenciales. Una placenta al término, recibe 600 ml / min del gasto cardíaco materno, el cual se distribuye en una superficie vellosa de 12 m². El compartimento fetal es perfundido con 200-400 ml / kg / min de volumen de sangre fetal durante la gestación.

La vasculogénesis y angiogénesis placentaria temprana, es controlada por varias sustancias, como el factor de crecimiento placentario, (PLGF), angiopoyetinas (Ang-2), proteína placentaria 13 (pp-13), proteína asociada al embarazo A (PAPP-A), endoglinas y VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial). Estos aumentan desde el primer trimestre, junto con el desarrollo vascular placentario. Existe relativa insensibilidad a la circulación de sustancias vaso activas lo que aumenta de forma significativa el gasto cardíaco, bajan la presión arterial y resistencias vasculares periféricas desde las 8 semanas.

La invasión trofoblástica exitosa permite perder el notch diastólico en el Doppler de las arterias uterinas al final del primer trimestre, con la disminución en la resistencia vascular de las arterias umbilicales. La combinación de estas características maternas, biomarcadores de vascularización placentaria y su Doppler, permite monitorización desde el primer trimestre de eventos en el desarrollo placentario. Esto justifica el tamizaje desde el primer trimestre para detectar disfunción placentaria.

3.7 Circulación fetal

El diseño de la circulación fetal logra una distribución de nutrientes por la mezcla de torrentes de sangre a través de tres derivaciones principales. El ductus venoso es la primera derivación activa que recibe sangre rica en nutrientes desde la vena umbilical. En circunstancias normales el 70-80% de esta sangre continua hacia el hígado, mientras que el resto se dirige hacia el foramen ovale. En el hígado, la mayoría de la sangre alcanza el lóbulo izquierdo (60%) y la vena porta izquierda actúa como divisoria entre la circulación hepática derecha e izquierda. Las proporciones de sangre de la vena umbilical dirigidas al hígado y corazón varían en respuesta a cambios en la magnitud del flujo venoso, la dieta materna y anomalías en la circulación placentaria.

La unión a nivel del foramen oval regula la proporción de sangre rica en nutrientes que llega a los ventrículos izquierdo y derecho. Normalmente, la mayoría de la sangre rica en nutrientes llega al ventrículo izquierdo y por lo tanto a las circulaciones coronarias y cerebrales. En contraste, los nutrientes agotados de la sangre de la vena cava alcanzan el ventrículo derecho y por lo tanto la circulación pulmonar y aorta descendente. La distribución a este nivel es proporcional a las

dimensiones del foramen oval y la postcarga de placenta (ventrículo derecho) y cerebral (ventrículo izquierdo).

A nivel del ducto arterioso, la sangre de ambos ventrículos coalesce y la unión entre ambos torrentes ocurre en el istmo aórtico. La baja presión de precarga del ventrículo izquierdo hacia la aorta y la postcarga placentaria aumentada promueve la recirculación de sangre depletada de nutrientes por la aorta descendente al cerebro. Además los órganos realizan sus mecanismos de autoregulación.

3.8 Tamizaje y diagnóstico

3.8.1 Examen físico

La altura del fondo uterino medida en centímetros (entre 24-38 semanas de gestación) se aproxima a la edad gestacional y se utiliza para cribar el crecimiento fetal menor o mayor que el percentil 10. Una única medición de la altura uterina de 32 a 34 semanas de gestación, se ha informado que puede tener aproximadamente una sensibilidad de 65-85% y especificidad del 96% para detectar restricción fetal. La obesidad materna y miomas uterinos son factores que pueden limitar la precisión de la medición de la altura uterina como herramienta de detección. Si la precisión de la altura uterina se ve comprometida debido a tales factores, la ecografía puede ser una mejor modalidad de detección.

3.8.2 Ultrasonido

Para evaluar la restricción del crecimiento fetal, se utilizan cuatro mediciones biométricas: 1) diámetro biparietal, 2) circunferencia de la cabeza, 3) circunferencia abdominal, y 4) la longitud del fémur. Se pueden combinar para generar un peso fetal estimado. La estimación puede desviarse del peso al nacer hasta en un 20% en el 95% de los casos, y para el 5% restante de los casos, la desviación es incluso mayor que 20%.

Si el peso fetal estimado por ecografía está por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, se debe considerar una evaluación adicional, tales como la medición del líquido amniótico y estudios Doppler con medición del flujo sanguíneo de la arteria umbilical. Debido a los fetos con restricción del crecimiento tienen una alta incidencia de anomalías estructurales y genéticas, una ecografía de la anatomía fetal es también recomendable si no se ha realizado aún.

La utilidad de la evaluación de la velocimetría Doppler, especialmente de la arteria umbilical, se ha estudiado y examinado de forma exhaustiva en los casos de restricción del crecimiento fetal. El flujo diastólico ausente o invertido en la arteria umbilical se asocia con un mayor riesgo de mortalidad

perinatal. La tasa de mortalidad perinatal se reduce hasta en un 29% cuando el Doppler de la arteria umbilical se añade antes del parto normal.

La respuesta fetal a la disfunción placentaria se desarrolla desde el principio con reacciones compensatorias tempranas y de forma tardía, cuando ya ha afectado múltiples sistemas. Esto conlleva a morbilidad a corto y largo plazo, y el riesgo de padecer enfermedades crónicas de adulto. Las respuestas cardiovasculares y del sistema nervioso son las principales.

3.8.3 Monitoreo fetal

El monitoreo es el método más comúnmente utilizado para determinar bienestar fetal. Ayuda a determinar cuáles fetos presentan mayor riesgo de eventos adversos según las condiciones maternas o fetales. La variabilidad cardíaca se controla a través del sistema parasimpático el cual se desarrolla en el tercer trimestre. Conforme el feto se expone a períodos prolongados de estrés (insuficiencia uteroplacentaria), se dará una respuesta noradrenergica.

El proceso se media por adrenalina y noradrenalina, los cuales son liberados por la glándula adrenal fetal en respuesta al estrés, como lo es la hipoxemia. Conforme empeore la hipoxemia, disminuye la variabilidad cardíaca. No hay consenso de la frecuencia optima de monitoreo. La tasa de óbitos después de monitoreos reactivos es de 1.9 por 1000 comparado a 26 por 1000 por un monitoreo no reactivo. Otro estudio demostró una disminución de óbitos de 1.9 por cada 1000 versus 6.1 por cada 1000, cuando los monitoreos se realizaron dos veces por semana en comparación con una vez.

3.8.4 Perfil biofísico

Permite medir parámetros fetales fisiológicos agudos y crónicos. Se evalúa: tono fetal, movimientos corporales y respiratorios y el volumen de líquido amniótico. La tasa de óbitos después de una prueba normal es de 0.8 por cada 1000 nacimientos. Otros revelan una mortalidad perinatal de 200 por cada 1000 con un perfil menor a 4 en puntaje.

3.8.5 Velocimetría Doppler

No es útil como método diagnóstico sino como seguimiento, siendo una herramienta útil en fetos con restricción. Estudios demuestran que puede bajar mortalidad perinatal. El Doppler venoso y arterial se ha usado para determinar el beneficio del manejo expectante o el nacimiento del producto. También reduce intervenciones, hospitalizaciones, en relación al monitoreo y mejora el pronóstico fetal. Es de mayor utilidad en los casos de restricción por insuficiencia placentaria. Los índices utilizados son: S/D,

IP, e IR de la arteria uterina materna, arteria y vena umbilical, arteria cerebral media, aorta descendente, arteria renal, vena cava inferior y ducto venoso.

a) Arteria umbilical

El Doppler de la arteria umbilical es el más utilizado y permite diferenciar una restricción de un producto pequeño constitucional. Determina la resistencia al flujo sanguíneo en los vasos placentarios. Se debe realizar la medición en un asa libre del cordón con un ángulo de insonación lo más cercano posible a cero. Se debe medir según el grosor del vaso sanguíneo y de preferencia sin presencia de movimientos respiratorios.

La medición cercana al sitio de inserción de los vasos a nivel abdominal es más reproducible por lo cual es la localización ideal. Un índice S/D elevado tiene un valor predictivo positivo de 53.3%, demostrando un valor predictivo positivo mayor que si se basa el diagnóstico solo en peso fetal o circunferencia abdominal.

Una disminución en la velocidad de fin de diástole se hace evidente cuando se afecta un 30% de la vasculatura placentaria. El curso natural de la resistencia en la arteria umbilical es un continuo descenso. Ocurre un aumento en el flujo de fin de diástole conforme avanza el embarazo como resultado de mayor madurez placentaria. Esta disminución del índice S/D no ocurre en embarazos complicados por insuficiencia útero placentaria. Una vez que se oblitera un 60% a 70% de la vasculatura vellosa se observa un flujo de fin de diástole ausente o reversa.

Cuando se progresa de un flujo ausente a reverso, existe un aumento en las admisiones a unidades de cuidados intensivos neonatales, asociando también hasta 5 veces mayor riesgo de mortalidad y 40% más de acidosis. Otros autores han determinado que la edad gestacional era el predictor más importante de pronóstico.

b) Arteria cerebral media

En fetos normales, la circulación cerebral representa un área de gran resistencia. Conforme ocurre la restricción, la velocidad de fin de diástole aumenta. Lo cual disminuye el índice S/D, esto se llama Brian sparing., cuando ocurre una vasodilatación y un alto flujo diastólico refleja la compensación cerebral causada por hipoxia. El 50 al 80% de los fetos tiene estos cambios desde dos semanas antes del deterioro. Se ha determinado que el Doppler de la arteria umbilical tiene un alto valor predictivo positivo y el de la cerebral media un mejor valor predictivo negativo. La información de ambos da una guía para el momento del nacimiento.

c) Ducto venoso:

El ducto venoso tiene la mayor velocidad de flujo anterógrado en el sistema venoso. Conforme aumenta la resistencia en la arteria umbilical, aumenta el shunt a través del ducto, lo cual aumenta el volumen sanguíneo al corazón. Conforme aumenta el volumen en el ventrículo derecho, aumenta el shunt al ventrículo izquierdo. Aumenta la presión de fin de diástole derecho y disminuye la compliance cardíaca, lo que produce cambios en el ducto.

La medición se obtiene en un corte transverso o sagital en el abdomen superior, a nivel del origen de la vena umbilical. La onda es bifásica. Una sístole ventricular, diástole y un nadir, u onda a durante la contracción atrial. Una onda a ausente o inversa indica inestabilidad cardiovascular y academia con probable muerte perinatal en un 20% a 50%, y una sensibilidad de 40% a 70%. Sus cambios preceden a alteraciones en el perfil por 48 a 72 horas.

3.8.6 Investigaciones futuras:

a) Arteria uterina:

Presenta una alta velocidad de fin de diástole con flujo anterógrado continuo. La presencia de una muesca o velocidad de fin de diástole disminuida, significa que hay alta impedancia y es un hallazgo anormal.

Estudios concluyen que si la velocidad de fin de diástole no aumenta conforme avanza el embarazo o si hay una muesca al final de la diástole el feto tiene riesgo aumentado de restricción. Tiene una baja sensibilidad y especificidad, por lo que no se ha incluido en protocolos de estudio se puede detectar restricción en 75% de los fetos en segundo trimestre y 25% en primer trimestre.

b) Aorta descendente:

Se ha utilizado el índice de pulsatilidad, sin embargo, no ha sido útil en el diagnóstico o tamizaje, sin embargo ha sido predictor en fetos que se descompensan por hipoxemia crónica. El flujo normal tiene alta pulsatilidad. Los cambios ocurren cuando hay resistencia placentaria con redistribución del flujo. Un índice de pulsatilidad elevado se asocia con restricción, así como eventos perinatales adversos. Un flujo diastólico ausente se asoció con mayor mortalidad perinatal y enterocolitis necrotizante.

c) Arteria renal:

No es útil para el diagnóstico, sin embargo, funciona en fetos complicados con oligoamnios por la hipo perfusión renal y la disminución en flujo urinario. Se obtienen en un corte longitudinal del riñón sobre la arteria renal. El índice de pulsatilidad mayor al percentil 95 se considera anormal.

3.9 Secuencia de cambios

En la mayoría de las restricciones el deterioro secuencial del flujo venoso y arterial precede al deterioro en el perfil biofísico. Inicialmente ocurre una disfunción placentaria vascular y aumento de la resistencia en la arteria umbilical, también disminuye el flujo venoso. Inicialmente se observa una disminución en la circunferencia abdominal.

El índice S/D en la arteria umbilical aumenta a causa de una disminución del flujo de fin de diástole. El índice en la arteria cerebral media disminuye por el aumento en el flujo de fin de diástole por la perfusión preferencial del cerebro. Conforme se aumenta la resistencia placentaria se progresa a un flujo diastólico reverso o ausente. Este aumento de resistencia, hipoxemia crónica y privación nutricional lleva a disfunción miocárdica, lo que aumenta las velocidades en el ducto venoso, hasta llegar a un flujo ausente o reverso conforme se deteriora la función cardíaca.

En el 90% de los casos, estos cambios preceden a la alteración en el perfil por 48 a 72 horas. Al inicio baja la variabilidad cardíaca, luego se pierden los movimientos respiratorios y el volumen de líquido amniótico se disminuye. Por último, se pierden los movimientos corporales y el tono. Esto correlaciona con empeoramiento de academia, hipoxemia, hipercapnia y finalmente, la muerte.

3.10 Disfunción placentaria

La disfunción temprana tiene ciertos efectos a vasculares antes de que se altere el Doppler de la arteria umbilical. La disminución en el volumen de la vena umbilical y la reducción del gasto cardíaco fetal, son signos que preceden el desarrollo el retraso en crecimiento. La reducción en el volumen de la vena umbilical aumenta el shunt del ducto venoso, lejos el hígado y hacia el miocardio.

A la vez, ocurre una distribución intrahepática lejos del lóbulo derecho lo cual se detecta por cambios del flujo a nivel de la porta izquierda. Estos cambios producen una regulación a la baja del factor de crecimiento de glucosa-insulina (IGF), lo que disminuye la reserva hepática de glicógeno, lo que disminuye la circunferencia abdominal del feto antes que caiga bajo el percentil 10.

La elevación subclínica temprana de resistencia placentaria al flujo de sangre y la disminución de la resistencia al flujo de sangre en la circulación cerebral produce una disminución en el índice cerebro-placentario. Cuando la obliteración de las vellosidades afecta aproximadamente un tercio de la vasculatura, el índice de resistencia de la arteria umbilical se mantiene aumentado de forma constante, aumentando la presión arterial en el feto y disminuyendo la transferencia de oxígeno. Lo anterior lleva a una disminución en el índice de resistencia de la arteria cerebral media.

Este efecto también se describe como redistribución, ya que sugiere la disminución en la postcarga ventricular izquierda favoreciendo la redistribución intracardiaca a través del foramen oval hacia el lado izquierdo del corazón. Del mismo modo, la disminución del índice de pulsatilidad de la cerebral media, sugiere una perfusión preferencial del cerebro por la autorregulación, denominado "autorregulación cerebral".

El desarrollo del feto en un estado crónico de deficiencia de y privación de oxígeno produce un retraso apreciable en el adecuado neurodesarrollo. Se da un incremento relativo en la frecuencia cardiaca fetal basal, menor variabilidad y variación, retraso en la reactividad de la frecuencia cardíaca y un retraso en el establecimiento de estados de comportamiento diferentes, estas anomalías son con frecuencia subclínicas.

3.11 Signos tardíos

Cuando la obliteración afecta la mitad de la placenta el flujo diastólico de la arteria umbilical se hace ausente o reverse. Con un riesgo proporcional de hipoxemia o academia. Este aumento de resistencia y de la postcarga del ventrículo derecho tendrá sus efectos en la circulación fetal. Si el flujo a través del foramen oval no presenta restricción, el shunt al ventrículo izquierdo aumenta y por tanto, el ventrículo izquierdo contribuye con una mayor proporción al gasto cardiaco combinado.

Si el flujo del foramen oval está restringido por un agujero pequeño, el cambio no será muy significativo. A nivel del istmo aórtico, la disminución del flujo diastólico se traduce en un aumento de la resistencia al flujo feto placentario. Estos cambios aumentan la distribución de sangre con un alto contenido nutricional al miocardio y cerebro. Sin embargo, también puede aumentar el flujo de sangre con menor contenido nutricional que recircula por el istmo aórtico a la circulación cerebral.

Una vez que el flujo reverso o ausente define la progresión de anomalías cardiovasculares tardías en la alteración del flujo venoso como resultado de cambios severos en la circulación central o periférica. Una caída en la función cardiaca contribuye al aumento de la presión venosa central y aumento en la precarga. Esto se exagera por una elevación de la resistencia al flujo placentario. Un

aumento del índice de resistencia venoso es típico de las descompensaciones pretermino. Bajo estas circunstancias ocurre una onda a reversa en el ducto venoso y pulsatilidad en la vena umbilical. También ocurre aumento en el flujo sanguíneo coronario y dilatación de la arteria hepática en relación al shunt que existe con la circulación coronaria.

Conforme progresan las anomalías arteriales y venosas al Doppler, se pierden los parámetros normales del perfil biofísico, según la sensibilidad de los centros regulatorios ante la caída del pH. Se da una pérdida de la variabilidad cardíaca, luego movimientos respiratorios, movimientos corporales y tono. El descenso en el volumen del líquido amniótico es independiente y más relacionado al deterioro cardíaco.

3.12 Impacto de la edad gestacional

En las restricciones de inicio temprano, de menos de 34 semanas, la sobrevida es menor en relación a fetos de término. La edad gestacional y el peso al nacer son los determinantes principales. El estudio GRIT enfatiza que el parto iatrogénico temprano conlleva mayores complicaciones neonatales, mientras que el retraso lleva a más óbitos. Cada día que se gana en útero le aumenta la sobrevida 1-2%, principalmente en menores de 28 semanas. La mayoría presenta índices de resistencia de la arteria umbilical elevados, evidenciando la severidad de perfusión placentaria.

Las restricciones tardías, después de las 34 semanas, no son un dilema para el parto por el bajo riesgo neonatal. Sin embargo, son un 50% de las causas de óbitos al término. Este tipo es poco identificada, con Doppler normal y pocas anomalías en el perfil. Se puede presentar como cambios aislados en la cerebral media o baja reactividad cardíaca. Con un inicio temprano se recomienda una prolongación segura del embarazo y si es tardía, se requiere el diagnóstico a tiempo.

3.13 Seguimiento fetal

a) Intervalos del monitoreo

En la restricción temprana el deterioro progresivo del Doppler arterial al venoso, y las anomalías en el perfil han sido descritos por varios grupos. La restricción temprana tiene una latencia de 4 a 6 semanas desde el diagnóstico al parto. La progresión clínica se sigue por Doppler arterial y venoso. Si hay diástole de la arteria umbilical ausente son, el seguimiento se da semanal.

Con flujo reverso o aumento en índices Doppler del ducto venoso, con disminución en la cantidad de líquido, se debe monitorizar más seguido: diariamente, en caso que por prematuridad extrema no se justifique el parto. Este seguimiento puede prolongar el embarazo hasta 2 semanas. El mayor impacto se da en los fetos menores de 28 semanas.

En la restricción tardía la latencia es de 9 semanas, sin embargo la regulación cerebral, la disminución en la cantidad de líquido, pérdida de variabilidad cardíaca y de movimientos respiratorios se han descrito precediendo el óbito fetal. Se requiere monitoreo dos o tres veces por semana. El seguimiento principal es con la arteria cerebral media, más que en los prematuros.

3.14 Nacimiento

El momento del parto se debe determinar según los riesgos fetales y neonatales, principalmente ante una restricción temprana. En estos embarazos, la importancia de prolongar la gestación de forma segura debe balancear los riesgos para seleccionar el momento óptimo de nacimiento evitando un óbito fetal inadvertido en fetos prematuros.

Es claro que la progresión a anomalías del Doppler venoso aumentan de forma significativa el riesgo de acidemia, y el deterioro adicional del perfil biofísico y o el CST se pueden considerar como determinantes, antes de la labor, de acidemia fetal. El riesgo de óbito aumenta si estas alteraciones persisten. El momento óptimo del parto se basa en asumir que el deterioro fetal tiene un impacto adverso independiente en el pronóstico neonatal.

Los protocolos de manejo no se han estandarizado, sin embargo, el estudio GRIT ha aclarado el efecto del tiempo del parto en el pronóstico del niño. Este estudio confirma que el nacimiento temprano se asocia a mayor mortalidad neonatal y retraso en el neurodesarrollo secundario a complicaciones asociadas a su inmadurez.

Los neonatos menores de 26 semanas o con pesos menores a 500 g tienen una posibilidad de sobrevivir menores al 50%. Entre las 26 y 29 semanas cada día en útero mejora la sobrevida un 2% y el retraso del nacimiento según parámetros biofísicos puede prolongar el embarazo hasta 10 días más, con un 20% de mejoría en la sobrevida. Después de las 28 semanas, el deterioro del Doppler venoso tiene un impacto adicional en las complicaciones neonatales, y este se debe considerar para el nacimiento.

En la restricción de inicio tardío, debido a que el énfasis se da a la detección y determinación de los intervalos de vigilancia por la edad gestacional, ya que esta es juega un papel mínimo en el pronóstico.

3.15 Neurodesarrollo

Los estudios sugieren que la acidemia tiene un impacto adverso importante en el neurodesarrollo, más que la hipoxemia por si sola. Se ha asumido que el deterioro clínico al punto de la academia se justifica en la restricción temprana por los riesgos neonatales asociados a la prematuridad, con un mayor impacto en el neurodesarrollo.

Estudios recientes han confirmado que la edad gestacional al nacimiento son los determinantes más significativos para el neurodesarrollo en los casos de restricción. El flujo reverso en la arteria umbilical antes de un deterioro mayor ha sido identificado como la única variable prenatal con un impacto independiente en el neurodesarrollo. Aun en casos de restricción leve, la evidencia de redistribución se asocia a anomalías en el neurodesarrollo.

Estos hallazgos sugieren que la disfunción placentaria puede impactar en el neurodesarrollo antes de que existan manifestaciones clínicas del feto y principalmente antes de que se decida terminar el embarazo en casos de restricción temprana. Por tanto, es importante un tamizaje temprano y estrategias preventivas, principalmente en las restricciones tempranas. Estudios sugieren que la combinación de riesgos maternos, biomarcadores de placentación y estudios Doppler de la arteria uterina pueden identificar pacientes de alto riesgo en el primer trimestre. Las intervenciones en grupos de alto riesgo ofrecen el mayor impacto en reducir el riesgo de enfermedad placentaria subsecuente.

3.16 Conclusiones

La restricción de crecimiento comprende una serie de hallazgos y patologías asociadas a estudiar. El futuro se dirige a estudios bioquímicos y de ultrasonido Doppler con el fin de detectar de forma temprana estos casos y poder ofrecer a las pacientes prevención y mejorar de esta forma el pronóstico neonatal.

3.17 Bibliografia:

Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* Octubre 2004, Vol. 111, pp. 1031–1041

The GRIT Study Group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–20

Cosmi, Erich. Doppler, Cardiotocography, and Biophysical Profile Changes in Growth-Restricted Fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240–5

Mari, G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 310–316

Turan, O. et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167

Gratacós, Eduard. Diagnosis and management of selective fetal growth restriction in monochorionic twins *Fetal and Maternal Medicine ReVIEW*. Octubre 2009.

Baschat, A et al. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 44–50

Boers, K. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomized equivalence trial (DIGITAT). *British Medical Journal*, 2010

Baschat, A. Fetal growth restriction – from observation to intervention. *J. Perinat. Med.* 38 (2010) 239–246

Miller, Jena. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* . Enero 2012.

Thompson, Jennifer et al. Antenatal Surveillance of Fetal Growth Restriction. *Obstetrical and gynecological survey*. Volumen 67, numero 9, 2012

Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Abril 2012

Suneet P. Chauhan et al. Screening for Intrauterine Growth Restriction in Uncomplicated Pregnancies: Time for Action. *Am J Perinatol* 2013;30:33–40.

Guillan, E. Ethnicity-specific birthweight distributions improve identification of term newborns at risk for short-term morbidity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Noviembre 2013

Unterscheider, Julia et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Abril 2013

Haram, Kjell. Intrauterine Growth Restriction: Effects of Physiological Fetal Growth Determinants on Diagnosis. *Obstetrics and Gynecology International* Volume 2013.

Gratacos, E. Figueras, A. Protocolo: Defectos del crecimiento fetal. *Protocolos en medicina materno-fetal* Hospital Clínic – Hospital Sant Joan de Deu. 2013.

Fetal Growth Restriction. *Practice Bulletin, ACOG*. Num 134, Mayo 2013

Tema IV: Hidrops Fetal Inmune

4.1 Introducción

La hidropesía fetal típicamente se define como la presencia de líquido extracelular en al menos dos compartimentos del cuerpo fetal. Estas acumulaciones de líquido incluyen: edema en el cuero cabelludo y en la pared corporal, derrame pericárdico, derrame pleural y ascitis. En general el pronóstico de la hidropesía fetal es malo. Por tanto, solo se debe utilizar ese término cuando se cumplen los criterios anteriores.

Con frecuencia se utiliza la presencia de ascitis para diagnosticar hidrops, esta se puede deber a diversas enfermedades, muchas de las cuales no se deben clasificar como hidropesía. Por ejemplo, una obstrucción de la unión uretero pélvica unilateral de alto grado con rotura de un fondo de saco hacia el retro peritoneo y en último término hacia el espacio peritoneal.

Aunque el riñón puede no tener una función adecuada, el pronóstico para el feto habitualmente es excelente. Esto mismo se aplica a una ascitis en pequeña cantidad que se debe a una perforación del intestino delgado, que puede curar durante la vida intrauterina. Por tanto, no se debe utilizar el término hidrops fetal para referirse a estas situaciones. Sin embargo, se debe señalar que en las enfermedades fetales en las que la hidropesía es una consecuencia conocida de una enfermedad progresiva, la acumulación de líquido en una única cavidad corporal puede ser suficiente para justificar referirse a la enfermedad como hidropesía temprana.

El gasto cardíaco elevado debido a alteraciones vasculares, como teratoma sacro coccígeo fetal y corioangioma, son ejemplos de esta situación. Algunos autores incluyen el polidramnios por aumento del débito urinario, además de la placentomegalia, como criterio adicional para el diagnóstico de hidropesía fetal.

Clásicamente la enfermedad se ha dividido en dos entidades principales de acuerdo con su etiología: inmunitaria y no inmunitaria. La primera causa es el resultado de anemia fetal severa debido a la destrucción de glóbulos rojos por anticuerpos IgG maternos, el cual es el tema a realizar. Antes de la introducción de la globulina profiláctica en 1960, ésta fue la causa más común de hidrops fetal. En los casos no inmunes, existe asociación con múltiples desórdenes: cardíacos, pulmonares, infecciosos y genéticos, que incluye casi el 90% de los casos.

Independientemente de la causa, existe hasta un 80% de mortalidad, principalmente si: ocurre de forma temprana en el embarazo, existen anomalías congénitas asociadas, productos prematuros, APGAR bajo al nacer y requerimiento de oxígeno. Un estudio multicéntrico reveló que la mayor mortalidad se asocia a la severidad del hidrops per se.

4.2 Epidemiología

Desde la implementación de la profilaxis antenatal con la globulina inmune Rh (D), la incidencia de hidrops inmune ha descendido del 80% de los casos en 1970 a sólo un 10% o menos hacia el 2007. La incidencia reportada varía de 1 en 1500 a 1 en 3800 nacimientos. La amplia variación depende de la población estudiada. Un análisis de 2000 nacimientos indicó una incidencia de 6.8 embarazos afectados por isoimmunización por cada 1000 nacidos vivos. Este número sumado a otros casos por aloimmunización (Kell, Kidd, Duffy, y otros), sugieren que cada año existen más de 30 000 fetos con riesgo de anemia por esta causa.

4.3 Fisiopatología

La causa más común de anemia fetal es la aloimmunización. Los anticuerpos Rhesus (Rh) D se estudiaron por primera vez por Levine y Stetson en relación a una muerte fetal ocurrida en 1939; la madre presentó además una reacción transfusional severa tras recibir la sangre de su esposo. Durante la siguiente década, se realizaron más estudios en cuanto a transfusiones neonatales. En los años de 1960, se analizó el líquido amniótico para determinar la presencia de hemólisis. En 1963 se realizó la primera transfusión intraperitoneal exitosa. En los últimos años de la década de los 60, la introducción de la inmunoglobulina anti D redujo de forma marcada la incidencia. El tratamiento fetal cambió de forma drástica con los avances sonográficos hacia 1980.

En la mayoría de los casos, la carga del antígeno D en los eritrocitos fetales y sus precursores, ha sido suficiente para estimular el sistema inmune materno. En el caso de una hemorragia feto materna en el embarazo o al parto, los clones de linfocito B reconocen este antígeno. Inicialmente, la inmunoglobulina M anti D, es de corta duración, con un rápido cambio a la respuesta por parte de la inmunoglobulina G. Los linfocitos B de memoria esperan por una nueva exposición antigénica en un futuro embarazo. Con el estímulo del antígeno RhD en los eritrocitos fetales, éstas células plasmáticas proliferan rápidamente produciendo inmunoglobulina G y aumentando los títulos maternos. Ésta inmunoglobulina cruza la placenta, destruye los eritrocitos RhD positivos y dan como resultado la anemia fetal.

Para analizar la fisiopatología del Hidrops fetal es necesario comprender la ley de Starling, la cual es dependiente de cuatro componentes: presión hidrostática capilar, presión oncótica capilar, presión hidrostática capilar y la presión osmótica intersticial, la cual depende del retorno linfático.

La formación de fluido intersticial del espacio vascular se balancea por el retorno de este al sistema venoso central a través del sistema linfático. El feto es vulnerable de acumular mayor cantidad de fluido intersticial por su aumentada permeabilidad capilar, compartimentos intersticiales complacientes y la susceptibilidad de alteraciones en el flujo linfático.

En los casos de hidrops, el acumulo e fluido intersticial ocurre por la producción de fluido intersticial que excede el retorno linfático. Las causas son multifactoriales, debido a mecanismos que llevan a una elevada presión venosa central, retorno linfático defectuoso y mayor escape capilar.

También se han propuesto como mecanismos: hipoproteinemia, insuficiencia miocárdica y obstrucción linfática. Se produce hipoproteinemia por disfunción hepática con disminución de la producción de proteínas séricas o debido a la extravasación de proteínas desde el compartimento intravascular de forma secundaria a lesión endotelial. La sobrecarga de hierro por la hemólisis puede contribuir a la formación de radicales libres y la disfunción endotelial. También existe una disminución de la concentración de GMPc circulante en fetos con Hidrops inmune, lo que se relaciona a la lesión de las células endoteliales de igual forma.

El Hidrops se produce hasta que la hemoglobina fetal haya disminuido por debajo de seis desviaciones típicas respecto a la media para la edad gestacional. En general, un derrame pericárdico pequeño es el primer compartimento extracelular que muestra una acumulación excesiva del líquido. A esto sigue la aparición de ascitis y derrame pleural; el edema del cuero cabelludo es una manifestación tardía. Al principio del segundo trimestre el feto puede tener anemia intensa sin hidropesía evidente; raras veces el feto del tercer trimestre tiene anemia sin que se vea fácilmente hidropesía en la ecografía. Esto se puede relacionar con la reducción significativa del flujo linfático fetal que se produce al avanzar la edad gestacional.

4.4 Hallazgos sonográficos de anemia fetal

Hace más de una década, Mari et al, realizaron un trabajo donde se correlacionó la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media y los niveles de hemoglobina fetal. Esta técnica eliminó la necesidad de procedimientos invasivos como la amniocentesis y cordocentesis. Desde entonces ha sido el estándar diagnóstico para fetos anémicos.

Otros estudios se enfocaron en la medición del tamaño del hígado, bazo y placenta, como manifestaciones de hemopoyesis extra medular, sin embargo, el uso clínico de éstos es pobre debido a la baja sensibilidad. También se han asociado parámetros como el polidramnios, derrame pericárdico y diámetro de la vena umbilical, sin éxito en el diagnóstico de anemia fetal.

El hidrops es fácil de determinar por ultrasonido, sin embargo, representa un hallazgo tardío de anemia con valores que han declinado a más de 7g/dL bajo el valor normal para la edad gestacional. Estudios previos en animales han demostrado que las velocidades de flujo sanguíneo en fetos anémicos se encuentran elevadas debido a una baja viscosidad y aumento del gasto cardiaco.

El estudio realizado por Mari y sus colaboradores determinó como valor significativo más de 1,5 múltiplos sobre la media para la edad gestacional, para detectar los casos de anemia moderada a severa con un 12% de falsos positivos. Otro estudio comparó el uso del Doppler versus la espectrofotometría; utilizó 165 fetos, de los cuales un 45% presentaron anemia severa por cordocentesis. La arteria cerebral media tuvo una sensibilidad del 88% con una especificidad del 82% y una exactitud del 85%. El uso de la curva de Liley solo mejoró el diagnóstico en un 9%. Los autores concluyeron que el uso del Doppler evitaría un 50% de procedimientos invasivos

Para realizar el procedimiento se debe ubicar al ala anterior del hueso esfenoides y por medio del Doppler color se ubica la arteria cerebral media. El ángulo de insonación debe ser lo más cercano posible a cero. Se utiliza el vaso más cercano al abdomen materno, aunque el vaso posterior puede dar resultados similares. Se ubica en la arteria proximal debido a que medias en una ubicación distal pueden reducir la velocidad pico. Finalmente, el feto debe mantener un estado de quietud porque las aceleraciones pueden dar falsas elevaciones principalmente en el tercer trimestre.

Las mediciones se pueden iniciar desde las 18 semanas y deben repetirse cada 1 a 2 semanas. Debido que el valor normal aumenta conforme avanza la edad gestacional, los valores deben ajustarse al momento del embarazo. Después de las 35 semanas hay una mayor tasa de falsos positivos, por lo que las mediciones deben repetirse, en cuyo caso de valores anormales debe realizarse amniocentesis para análisis de la densidad óptica así como madurez pulmonar para determinar el momento del parto. (tabla 4.1)

GA (weeks)	MCA-PSV (cm/s)	
	Median	1.5 MoM
14	19.3	28.9
15	20.2	30.3
16	21.1	31.7
17	22.1	33.2
18	23.2	34.8
19	24.3	36.5
20	25.5	38.2
21	26.7	40.0
22	27.9	41.9
23	29.3	43.9
24	30.7	46.0
25	32.1	48.2
26	33.6	50.4
27	35.2	52.8
28	36.9	55.4
29	38.7	58.0
30	40.5	60.7
31	42.4	63.6
32	44.4	66.6
33	46.5	69.8
34	48.7	73.1
35	51.1	76.6
36	53.5	80.2
37	56.0	84.0
38	58.7	88.0
39	61.5	92.2
40	64.4	96.6

Tabla 4.1. Velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media

Desde 1997 se reportó su superioridad frente a la amniocentesis en casos de anemia fetal. Se confirmó en otros estudios desde el 2003, y en un reciente estudio multicéntrico demostró ser el estándar diagnóstico, con seguridad según necesidad de cordocentesis y transfusión. Incluso es útil para el diagnóstico de anemia por sensibilización Kell, en cuyo caso el problema no es hemólisis sino la supresión de precursores eritroides en la médula ósea, en cuyos casos la densidad óptica no es útil.

Las velocidades del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media se ha evaluado como índice de circulación hiperdinámica. Por otro lado, aunque el índice de pulsatilidad se encuentra reducido en casos de anemia, la mayoría de estos fetos tienen valores normales. Otros reportes relacionaron la relación entre velocidad de flujo en la arteria cerebral media y la aorta torácica, sin embargo, tampoco ha sido de utilidad. El uso de la arteria cerebral media es apropiado porque el ángulo de insonación es cercano a cero, lo que mejora su reproducibilidad.

Un estudio prospectivo en 285 mujeres embarazadas entre las 22 y 34 semanas en 78% de los estudios, demostró una variabilidad interobservador de 10% y un 99% tuvo menos del 15% de variación. El estudio encontró que un ángulo de insonación incorrecto era un factor predictivo importante para aumentar la variabilidad interobservador.

Otro estudio en pacientes de 14 a 37,5 semanas, demostró que la medición a nivel proximal a 2 mm de su origen de la arteria carótida interna, tenía la menor variabilidad interobservador.

Otro estudio prospectivo de 66 mujeres con 14 a 36 semanas realizó 514 mediciones de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media, demostrando que no había ante el estímulo fetal antes de las 27 semanas, sin embargo, ocurría un aumento en la frecuencia cardiaca fetal ante el estímulo vibro acústico en fetos de mayor edad y representaba mayor cantidad de resultados falsos negativos, por tanto es necesario realizar el estudio en momentos de una frecuencia cardiaca fetal en su línea de base.

Es necesario realizar el debido entrenamiento del sonografista, ya que errores en la medición pueden causar mayor daño innecesario.

La realización de este procedimiento debe reservarse para aquellos pacientes con riesgo de anemia fetal, no debe ser de uso indiscriminado. Por ejemplo, ante la sospecha de una hemorragia feto matema por ausencia de movimientos fetales o un patrón sinusoidal en un monitoreo. Por otro lado, un valor aumentado en presencia de un trazo anormal, sin riesgo de anemia, no indica patología, sino un caso falso positivo, en cuyo caso no es necesaria una intervención.

4.5 Manejo

El feto típico pasa a una situación de riesgo de anemia una vez que se determina que un cribado de anticuerpos maternos (prueba de Coombs indirecta) es positivo para un anticuerpo anti-eritrocítico que se ha asociado a la isoimmunización. Los títulos de la prueba de Coombs indirecta matema se utilizan para evaluar el grado de riesgo de enfermedad fetal.

Las determinaciones de los anticuerpos maternos habitualmente se repiten a intervalos de 4 semanas en el primer y segundo trimestres y cada 2 semanas en el tercer trimestre. Se considera que un valor crítico está asociado a hidropesía fetal. La mayoría de los centros utilizan un valor del título entre 8 y 32 (dilución: 1:8 y 1:32) para los anticuerpos anti-D y para otros anticuerpos que producen este problema como un valor crítico.

La única excepción notable a esto es el anticuerpo anti-K (Kell, K1). Este anticuerpo particular produce anemia fetal mediante dos mecanismos diferentes: secuestro de eritrocitos fetales sensibilizados en el bazo y mielosupresión. Por este motivo, con frecuencia se utiliza un valor crítico de 8 (dilución 1:8) para el anticuerpo Kell. Una vez que se encuentra que una paciente tiene un título crítico de anticuerpos, está indicado el estudio fetal.

El siguiente paso del abordaje diagnóstico-terapéutico es la evaluación del padre. Es evidente que una técnica no invasiva para determinar los antígenos de los eritrocitos fetales permitiría evitar el

riesgo de aborto espontáneo y el aumento de la sensibilización materna que se asocia a la amniocentesis. Lo y colaboradores fueron los primeros que describieron la utilización del ADN fetal libre que se encuentra en el plasma materno para la tipificación de los antígenos RhD fetales. Varias series extensas han confirmado la exactitud de esta prueba. Se utiliza sistemáticamente en la práctica clínica en Reino Unido y en Europa. Lamentablemente, todavía no se dispone de esta prueba para su uso clínico en Estados Unidos. Se puede usar actualmente solo para la tipificación de los antígenos RhD fetales. También se están elaborando análisis para la tipificación de los antígenos RhC y Kell.

Después de haber determinado que el feto es positivo para los antígenos, junto a un título materno crítico, se utilizan dos abordajes para predecir la anemia fetal. El abordaje más tradicional ha sido realizar amniocentesis seriadas para medir la bilirrubina en el líquido amniótico mediante el análisis de OD450. Este abordaje ha sido sustituido prácticamente por el uso de evaluaciones seriadas utilizando ecografía Doppler, como se comentó previamente.

Según los hallazgos encontrados se procede a transfundir al feto con un hematocrito menor al 30%. La última recomendación se publicó en el 2006 y se reafirmó por el Colegio Americano en el 2010. Se toma serología para determinar el genotipo paterno RHD y amniocentesis para el genotipo fetal RHD. Aun se puede considerar la espectrofotometría pero la nueva tecnología es la arteria cerebral media. El uso rutinario de ADN libre de células fetales para decidir los candidatos a recibir profilaxis antenatal debe aguardar su aprobación y debe realizarse un análisis de costo beneficio.

4.6 Transfusión

Desde su introducción en 1960, la transfusión intrauterina ha mejorado de forma importante los casos de isoimmunización feto matema. Hoy en día la transfusión intrauterina es la elección, con hasta un 80% de supervivencia. Ofrece una tasa de pérdida del 1 a 3% por procedimiento. A pesar de su beneficio, representa un cambio importante en el sistema cardiovascular fetal por cambios en el volumen y viscosidad intravascular.

El tratamiento al inicio del segundo trimestre ofrece peor pronóstico, por la dificultad del acceso venoso. En ciertos casos es posible utilizar la inmunoglobulina G intravenosa para mejorar el estado fetal y posponer la transfusión en caso de fetos prematuros.

En general se describe el procedimiento entre las 18 y 35 semanas. Antes de las 18 semanas, rara vez habrá éxito debido a la limitada visualización y las estructuras de menor tamaño propias para la edad. Antes de las 20 semanas, la técnica intraperitoneal puede ser más sencilla, aunque el efecto terapéutico es menor. Después de las 35 semanas, el procedimiento es más riesgoso que en los

preterminos tardíos. En algunos centros se le administra a la madre fenobarbital siete días antes del parto para mejorar la madurez hepática fetal.

La mayoría de las transfusiones intrauterinas se realizan mediante punción con aguja dirigida con ultrasonido del cordón umbilical en su punto de inserción en la placenta o mediante punción de la porción intrahepática de la vena umbilical. Se puede esperar una disminución del hematocrito fetal de aproximadamente el 1% al día entre intervenciones sucesivas.

En la transfusión intraperitoneal existe una absorción lenta a una velocidad de aproximadamente el 10% al día, la cual no es útil en fetos hidróticos por la escasa absorción de los eritrocitos desde la cavidad peritoneal. El feto con anemia grave a principios del segundo trimestre no tolera la corrección aguda del hematocrito hasta valores normales. En esta situación el hematocrito inicial no debe aumentar hasta más del cuádruple en la primera intervención.

4.7 Vigilancia

Históricamente, la aloinmunización ha sido considerada una indicación para vigilancia anteparto, aunque no hay estudios claros en cuanto a la frecuencia, tipo o utilidad del método. Se deben iniciar monitoreos fetales desde las 32 semanas así como el perfil biofísico fetal, ambas de forma semanal.

4.8 Embarazos futuros

Cada embarazo siguiente con el antecedente de un primer feto afectado manifestará mayor severidad en anemia hemolítica fetal y a menor edad gestacional que el anterior. En pocos casos reportados se ha utilizado la plasmaferesis combinada y la inmunoglobulina intravenosa para disminuir la severidad del cuadro, aunque la eficacia ha sido poco probada.

4.9 Prevención

La mayoría de las inmunoglobulinas usadas en los Estados Unidos viene de plasma humano que sufre un proceso de purificación que inactiva posibles virus presentes en la muestra. Se han usado hombres donadores los cuales han pasado por múltiples aplicaciones de células rojas RhD positivo. Toda embarazada debe tamizarse en la primera cita. Aquellas sin riesgo de aloinmunización deben recibir 300 microgramos de la inmunoglobulina Rhesus a las 28 semanas de embarazo. Esto reduce el riesgo de 2 a 0.1%.

El Colegio Americano considera que tomar la muestra de anticuerpos maternos antes de la aplicación no es una medida costo efectiva, debido al bajo riesgo que existe antes de las 28 semanas. Se aplica una segunda dosis si el parto no se ha dado aún a las 40 semanas, o las 72 horas postparto si el feto es Rh positivo, incluso de puede aplicar hasta 28 días después. Otras indicaciones son: aborto espontáneo, embarazo ectópico, amniocentesis genética, muestra de vellosidades coriónicas o muestra de sangre fetal. También en casos de mola, amenaza de aborto, muestra fetal en segundo o tercer trimestre, trauma penetrante o versión cefálica externa.

4.10 Seguimiento post natal

Un estudio realizado en 291 niños con un promedio de edad de 8,2 años, los cuales recibieron transfusiones intra útero, demostró una incidencia de parálisis cerebral del 2%, retraso en desarrollo cognitivo en un 3% y sordera bilateral en 1%. El daño en neurodesarrollo se dio en un 4,8%. El hidrops severo se asocio fue un factor de riesgo independiente. Aunque el riesgo de alteraciones es bajo, la prevención del hidrops sigue siendo el predictor más importante.

Aunque hay pocos datos sobre los efectos cardiacos de la función cardiaca en fetos anémicos, un estudio demostró que al haber un aumento en el gasto cardiaco, en la frecuencia cardiaca y en el volumen de carga biventriculares, habrán efectos a nivel de corazón. Ecocardiogramas demostraron aumento en las velocidades del ventrículo izquierdo, aumento en el flujo coronario, aumento en la demanda de oxígeno, agrandamiento cardiaco y expansión del árbol coronario. Ocurre una hiperplasia de los miocitos cardiacos así como hipertrofia.

Después del nacimiento, los miocitos pierden su habilidad para dividirse y el crecimiento cardiaco postnatal es secundario a hipertrofia de miocitos y no por hiperplasia muscular, resultando en un 30 a 40 veces el aumento del volumen de los cardiomiocitos. Esta transición de crecimiento proliferativo a hipertrofia es secundaria a la diferenciación terminal y se cree que en la vida adulta habrá menos capacidad de proliferación, es decir, menor masa miocárdica. Una menor cantidad de cardiomiocitos significa menor cantidad de capilares coronarios, lo cual puede predisponer a enfermedad isquémica temprana o sobrecarga cardiaca izquierda.

4.11 Conclusiones

Con el advenimiento de la profilaxis con inmunoglobulina RhD, la incidencia de hidrops inmune ha bajado considerablemente. Aunque la patogénesis no está clara, el hidrops es multifactorial debido a mecanismos que alteran el retorno linfático, la presión venosa central y el drenaje capilar. Es necesario conocer la causa para realizar un manejo adecuado y así como seguimiento y consejo

genético en próximos embarazos. En países desarrollados, el ultrasonido antenatal de rutina, ha permitido el diagnóstico del hidrops de forma temprana y eficaz. El nacimiento de estos productos requiere un manejo multidisciplinario para optimizar su pronóstico y manejo en resucitación neonatal, cirugía pediátrica, transfusión y ventilación mecánica.

4.12 Bibliografía

Callen, Peter. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. Quinta Edición. España, 2009. Pags 676-688.

Speer, Michael; Weisman, Leonard; Kim, Melanie. Postnatal care of hydrops fetalis. Up to Date. Diciembre 2013

Sahin Takci*, Mina Gharibzadeh, Murat Yurdakok, Ozgur Ozyuncu, Ayse Korkmaz, Zuhai Akcoren, Sule Yigit. Etiology and Outcome of Hydrops Fetalis: Report of 62 Cases. Pediatrics and Neonatology (2013)

Moise, Kenneth. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2002;100:600 –11.

Mari, Giancarlo. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story . Opinion. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 323–330

Pressman, Eva. Ultrasound for Evaluation of Fetal Anemia. Ultrasound Clin 8 (2013) 79–87.

Moise, Kenneth. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. Clinical Expert Series. American College of Obstetricians and Gynecologists. volumen. 112, número 1, Julio 2008

Mari, Giancarlo. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story . Opinion. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 323–330

Theera Tongsong; Fuanglada Tongprasert; Kasemsri Srisupundit; Suchaya Luewan. Venous Doppler studies in low-output and high-output hydrops fetalis. American Journal of Obstetricians Gynecologists. 2010;203:488.e1-6.

Teixeira, J; Duncan, K; Letsky, L; Fisk, N. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15: 205±208

Thomas, J; Muller, P; . Baghurst , P; Wilkinsosn, C. Interobserver variability in the measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in a tertiary fetal medicine unit. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 77–81

Mari, Giancarlo; Abuhamad, Alfred; Cosmi, Erich; Segata, Maria; Altaye, Mekibib , Akiyama, Masashi. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity Technique and Variability. J Ultrasound Med 2005; 24:425–430

Swarzt, Anthony , Ruma, Michael; Kim, Eunhee ; Herring, Amy; Menard, Kathryn; Moise, Kenneth. The Effect of Fetal Heart Rate on the Peak Systolic Velocity of the Fetal Middle Cerebral Artery: Does Heart Rate Matter?. Obstet Gynecol. 2009 Junio; 113(6): 1225–1229

Mari, Giancarlo. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity Is It the Standard of Care for the Diagnosis of Fetal Anemia? J Ultrasound Med 2005; 24:697–702

Yinon, Y; Visser, J; Kelly, E; Windrim, R; Amsalem, A; Seaward, E; Ryan, G. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell Alloimmunization. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 601–606

Moise, Kenneth; Lockwood, Charles; Barrs, Vanessa. Management of pregnancy complicated by Rhesus (Rh) alloimmunization. Up to Date, Junio 2013

Lindenburg, Irene et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. Am J Obstet Gynecol 2012;206:141.e1-8.

Dickinson, Jan; Sharpe, Joan; Warner, Teresa; Nathan, Elizabeth; D'Orsogna , Luigi. Childhood Cardiac Function After Severe Maternal Red Cell Isoimmunization. Obstet Gynecol 2010;116:851–7)

Tema V: Leptospirosis en embarazo

5.1 Introducción

La Leptospirosis fue descrita la primera vez por Adolf Weil en 1886. Es una enfermedad infecciosa aguda comprendida entre las zoonosis y es causada por espiroquetas del género *Leptospira* que, clásicamente, comprende dos especies: *L. interrogans* y *L. biflexa*, siendo la primera patógena y la segunda, saprófita. *Leptospira interrogans* incluye alrededor de 23 serogrupos y 218 serovares y *L. biflexa*, 28 serogrupos y 60 serovares. La clasificación en serovares se basa en técnicas de micro aglutinación. Los serovares antigénicamente relacionados se agrupan en serogrupos.

Estudios más recientes de ADN, aún en desarrollo, han establecido algunos cambios taxonómicos con respecto a esta clasificación, de modo que el género *Leptospira* comprende tres especies no patógenas: *L. biflexa*, *L. meyeri*, *L. wolbachii*, y las siguientes siete especies patógenas: *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. noguchii*, *L. santarosai* y *L. weilii*; distribuidas en 24 serogrupos y 237 serovares.

La leptospirosis tiene una distribución universal, afecta a alrededor de 160 especies de mamíferos domésticos y silvestres y predomina en climas cálidos. Los mamíferos infectados constituyen el reservorio, excretando el microorganismo por largo tiempo a través de la orina y contaminando el ambiente. La sobrevivencia de la *leptospira* se ve favorecida por un ambiente cálido, húmedo y un pH neutro o ligeramente alcalino.

5.2 Incidencia

La incidencia en países tropicales es diez veces mayor que en regiones templadas. Es una enfermedad subdiagnosticada por lo que falta por reportar su verdadera incidencia global. Un grupo de la Organización Mundial de la Salud estimó un total de 873,000 casos mundiales anuales con 48,600 muertes.

Se ha reportado una incidencia anual de 0.1 a 1 por cada 100 000 en personas que viven en áreas templadas, 10 o más por 100 000 en climas tropicales y más de 100 por cada 100 000 en áreas endémicas.

5.3 Epidemiología

La infección humana se relaciona, principalmente, con riesgo laboral y recreacional, pudiendo infectarse el hombre por contacto directo con el reservorio animal o, más frecuentemente, a través de agua o terrenos húmedos contaminados (agua estancada, estanques, arrozales, etc). Excepcionalmente, se ha comunicado la ocurrencia de un brote asociado a la ingestión de agua procedente de una fuente contaminada.

Publicaciones recientes destacan una disminución del riesgo ocupacional y aumento relativo del riesgo recreacional relacionado, especialmente, a baño en aguas estancadas u otras actividades asociadas a turismo aventura durante el período estival. Las vía de entrada incluye lesiones en piel, mucosas o conjuntivas o ingesta de comida contaminada con orina o aerosoles. Existe controversia si la *Leptospira* ingresa la piel intacta.

Los organismos infectan una variedad de animales salvajes y domésticos, especialmente roedores, perros, caballos, vacas, entre otros. Rara vez ocurre en gatos. Los roedores son los reservorios más importantes, ellos eliminan la bacteria por medio de la orina, contaminando el ambiente, en especial, fuentes de agua. Los organismos sobreviven en tierra y agua con un pH neutral.

Los factores de riesgo para la enfermedad comprenden: exposición ocupacional como granjeros o veterinarios; actividades recreacionales: como las piscinas; actividades al aire libre en general o con animales.

Ocurre infección transplacentaria, sin embargo, la tasa de transmisión fetal, el tipo y frecuencia de complicaciones fetales se desconocen. En un estudio de 14 embarazos, con enfermedad materna activa, hubo 8 abortos espontáneos, 4 niños con enfermedad activa y 2 neonatos sanos. Otra serie de 11 casos reportó un riesgo de aborto o muerte fetal de hasta 50%. El período de incubación: 5-14 días, con un rango de 2-30 días.

5.4 Microbiología

El género *Leptospira* contiene 20 especies, de las cuales 9 son patógenas, 5 intermedias o de patogenicidad indeterminada y las otras 6 son no patógenas.

Existe otra clasificación serológica con más de 200 serovares de *Leptospira* patógena. Este organismo es una espiroqueta aeróbica, de alta motilidad, en forma de espiral, tiene una forma característica de signo de pregunta que las distingue de otras. Otros la describen con forma parecida

a la de un sacacorchos y difieren de las otras espiroquetas por la presencia de ganchos en los extremos.

Pertenece al orden Spirochaetales, familia Leptospiraceae, género *Leptospira*. Siendo demasiado delgadas para ser visibles bajo un microscopio normal, la microscopía de campo oscuro es la más usada su observación. Todas las *Leptospira* son muy parecidas, con solo algunas diferencias mínimas, por lo cual la morfología no ayuda a diferenciar entre leptospiras patógenas o saprofitas o entre las diferentes leptospiras patógenas.

Leptospira spp. puede crecer en cultivos in vitro de especímenes como sangre, orina y líquido cerebro espinal. Crecen en alrededor de 1 a 2 semanas, o hasta 3 meses. La secuencia genómica de *L. interrogans* y *L. borgpetersenii* y la especial saprofita *L. biflexa* ha identificado genes asociados a adhesión, invasión y cambios hematológicos que han permitido estudios sobre su virulencia y patogénesis.

Poseen polisacáridos similares a las bacterias Gram negativas, aunque con menor actividad endotoxica. Los cambios que se den en estas estructuras dependen de su base genética y ésta les provee letalidad. *L. interrogans* tiene un LPS único de baja toxicidad q activa macrófagos con distintos mecanismos.

Permiten producción de opsoninas aglutinantes y anticuerpos protectores en animales, no dan efectos protectores contra otros serovares. Además poseen toxinas como: hemolisina, esfingomielina, proteínas secretoras q influyen actividad hemolítica, proteasas y colagenasas.

5.5 Manifestaciones clínicas

Generalmente, la enfermedad se presenta en cuatro categorías clínicas amplias:

- I. Una enfermedad leve con los síntomas de tipo gripal;
- II. Síndrome de Weil caracterizado por ictericia, falla renal, hemorragia y miocarditis con arritmias;
- III. Meningitis/meningo encefalitis;
- IV. Hemorragia pulmonar con falla respiratoria.

Los signos más frecuentes son fiebre (100%), mialgias intensas (71 a 92%), cefalea (85 a 99%), manifestaciones gastrointestinales, como vómitos, alteraciones del tránsito y dolor abdominal (17,2 a 62,3%), inyección conjuntival (36,3 a 77,2%) y síndrome meníngeo (19,4 a 22,7%, en la segunda semana de evolución).

La leptospirosis puede presentarse con diferentes formas, grados y combinaciones de compromiso orgánico, ya sea como un cuadro febril inespecífico auto limitado, como afección preferente de uno o más órganos involucrados, o como una enfermedad grave con compromiso multiorgánico y con una alta letalidad.

Clásicamente, se describe como una enfermedad febril bifásica, en que la mayor parte de las manifestaciones clínicas se observan durante el período septicémico, en la primera semana de evolución. La meningitis, en cambio, aparece concomitantemente con la nueva onda febril, en la segunda semana del curso clínico (período inmune).

En el 52,8% de los casos observamos alguna evidencia de compromiso específico de uno o más órganos, y en 47,2%, un síndrome febril inespecífico. La forma clínica más grave, clásicamente llamada enfermedad de Weil, presenta un compromiso multisistémico: hepático, renal, hemorrágico, meníngeo, y eventualmente pulmonar, es poco frecuente (5 a 10% de las personas infectadas), y se ha visto asociada con mayor frecuencia a *L. icterohemorrágica*.

El compromiso hepático se manifiesta clínicamente por hepatomegalia e ictericia, secundarias a la invasión de sinusoides, espacio de Disse y hepatocitos, experimentando estos últimos, una destrucción focal y limitada.

El compromiso renal. Se manifiesta por insuficiencia renal con patrón de nefrosis hipoxémica, aunque asociada a elementos sugerentes de daño celular mediado por toxinas. Se observa vasculitis, hemorragias, edema intersticial, necrosis del epitelio tubular y ruptura de la membrana basal. Puede producirse insuficiencia renal no oligúrica, asociada a hipokalemia. El compromiso renal evoluciona como un evento reversible.

A nivel pulmonar ocurre con frecuencia variable, generalmente, es leve a moderado y excepcionalmente, comanda la gravedad del cuadro. El hallazgo predominante es un compromiso hemorrágico traqueal, intersticial e intra-alveolar, que se traduce en hipoxia, insuficiencia respiratoria y en ocasiones, hemoptisis. En 80 a 85% de los casos con hemoptisis la radiología de tórax demuestra infiltrados retículo-nodulares.

El compromiso meníngeo varía entre 5 y 37% de los casos. Se manifiesta por cefalea intensa, vómitos, signos de irritación meníngea y, rara vez, compromiso de conciencia. Ocurre en la fase inmune y se traduce en alteraciones del examen cito químico del LCR, con un patrón de meningitis linfocitaria.

Es frecuente encontrar hemorragia subconjuntival. Ocasionalmente, puede producirse uveítis, manifestada por visión borrosa, fotofobia y dolor. Esta lesión suele aparecer en forma precoz en la infección aguda o, tardíamente, meses después. Se ha postulado que la persistencia de antígenos provoque una reacción autoinmune.

En cuanto a la gestación, la infección puede afectar el curso del embarazo por efecto de la fiebre y las alteraciones patológicas en la madre o por transmisión transplacentaria al feto, pudiendo ocurrir daños de diversa magnitud que, eventualmente, induzcan interrupción del embarazo. Rara vez se han descrito secuelas.

En 1993, Shaked comunicó una revisión de 16 casos de mujeres embarazadas que presentaron leptospirosis en distintas etapas de la gestación. Se produjeron abortos en ocho casos, en embarazos de 6 a 34 semanas. En tres casos hubo infección congénita, tratada con buen resultado. Otras cuatro pacientes tuvieron partos normales, con un recién nacido fallecido a las 38 horas. La letalidad en las formas graves es de 5 a 40%.

5.6 Diagnóstico diferencial

Es fácilmente confundido con otras enfermedades comunes en los trópicos, como el dengue y otras fiebres hemorrágicas. Sin embargo, el diagnóstico de la leptospirosis debe ser considerado en cualquier paciente que presente fiebre súbita, escalofríos, inyección conjuntival, dolor de cabeza, mialgia e ictericia; además de historia de exposición ocupacional o recreacional a animales infectados o a un ambiente posiblemente contaminado con orina de animales.

Las siguientes enfermedades deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de la leptospirosis: influenza, dengue y fiebre hemorrágica del dengue, infección por Hantavirus, fiebre amarilla y otras fiebres hemorrágicas virales, rickettsiosis, borreliosis, brucelosis, malaria, pielonefritis, meningitis aséptica, intoxicación por sustancias químicas, intoxicación alimentaria, fiebre tifoidea y otras fiebres entéricas, hepatitis virales, fiebre de origen desconocido, la seroconversión primaria por VIH, enfermedad de legionario, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, faringitis, entre otras.

5.7 Diagnóstico

El diagnóstico es generalmente basado en la serología junto con una presentación clínica y datos epidemiológicos (antecedentes de posible exposición, o presencia de factores de riesgo). La prueba de aglutinación microscópica (MAT por su sigla en inglés) y el inmunoensayo enzimático o

enzimoinmunoanálisis (ELISA) son dos pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de laboratorio de leptospirosis.

La MAT es una prueba que determina los anticuerpos aglutinantes en el suero de un paciente mediante la mezcla de varias diluciones de éste con leptospiras vivas o muertas (formolizadas). Los anticuerpos antileptospiras presentes en el suero hacen que las leptospiras se peguen unas a otras formando grumos. Este proceso de agrupamiento es llamado aglutinación y es observado usando microscopía de campo oscuro. Los anticuerpos aglutinantes pueden ser de las clases IgM e IgG.

Esta prueba no puede diferenciar entre anticuerpos aglutinantes debidos a una infección actual, reciente o pasada. Idealmente, al igual que con otras pruebas serológicas, deberían ser examinadas dos muestras consecutivas de suero tomadas a intervalos de cerca de 10 días para observar seroconversión o un incremento de cuatro veces o más en el título.

Frecuentemente se obtiene solo una muestra de sangre, en general de la fase aguda de la enfermedad; el significado de los títulos en muestras únicas es un tópico de debate, y en diferentes áreas, distintos puntos de corte pueden ser utilizarse. Algunos consideran un título de 1:100 como positivo, mientras que otros aceptan 1:200, 1:400 o 1:800 como diagnóstico de una infección actual o reciente. Este método es el estándar de oro por su alta especificidad.

Las pruebas de ELISA son populares y varios ensayos están disponibles; estas pruebas pueden realizarse con kits comerciales o con antígenos producidos "en la casa". Un antígeno ampliamente reactivo llamado género específico es generalmente usado para detectar IgM y algunas veces también anticuerpos IgG.

La presencia de anticuerpos IgM pueden indicar una leptospirosis actual o reciente, pero debe recordarse que los anticuerpos IgM pueden permanecer detectables por varios años. El punto de corte (título positivo) se determina mejor sobre la base de las mismas consideraciones presentadas para la MAT. Pruebas género específicas tienden a ser positivas más temprano en la enfermedad que la MAT.

El aislamiento de leptospiras de la sangre, orina u otros materiales clínicos a través del cultivo, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y las técnicas de tinción inmunológica pueden estar disponibles en algunos centros. El aislamiento de leptospiras es la única prueba directa y definitiva de la infección. Para el diagnóstico postmortem, además de la serología y el cultivo, las leptospiras pueden ser demostradas en tejido usando PCR o coloración (inmunohistoquímica) en especial por inmunofluorescencia directa.

Además se realizan otros estudios de laboratorio: hemograma: pudiendo observar leucocitosis moderada, o trombocitopenia, sin otras evidencias de coagulopatía de consumo, en pacientes con daño renal. También se eleva la velocidad de eritrosedimentación en forma moderada.

El análisis de orina puede evidenciar proteinuria, hematuria microscópica o cilindruria, en pacientes con compromiso renal. Se eleva la creatinina y nitrógeno ureico en caso de daño renal. En enfermos con compromiso hepático se puede observar hiperbilirrubinemia y aumento de SGPT y SGOT.

En casos de meningitis, el LCR muestra elementos inflamatorios: opalescencia, xantocromía, aumento de proteína (hasta 1g%) y células con recuento, habitualmente, entre 100 y 800/ mm con predominio linfocitario. En pacientes con compromiso hepático y meníngeo suele observarse el hecho, excepcional en el adulto, de xantocromía debida a presencia de pigmentos biliares en LCR.

Puede recuperarse leptospiras durante los primeros 10 días de enfermedad, en sangre, tejidos o LCR y posteriormente, en orina. Para ello, puede efectuarse cultivo en medios especiales, semisólidos, durante 5 a 6 semanas a 28-30 °C, en ambiente oscuro.

Reacción de polimerasa en cadena (PCR): En algunos trabajos se ha demostrado útil en muestras de sangre, LCR, orina o tejidos. Si bien en sangre tiene mejor sensibilidad que el cultivo, es positiva sólo en 50% de los casos.

5.8 Tratamiento

Durante décadas se ha conocido la eficacia de varios antimicrobianos frente a *Leptospira* sp, tanto in vitro como en infección experimental. Sin embargo, se han producido controversias en relación con la eficacia clínica. A pesar de no haberse acumulado evidencia suficiente, considerando los antecedentes recopilados y en ausencia de métodos diagnósticos rápidos, específicos y sensibles, puede concluirse que los pacientes se benefician con el tratamiento antibacteriano.

El antimicrobiano de primera elección es penicilina, siendo también eficaces ampicilina, doxiciclina, Estreptomina y otros.

Al igual que lo observado en el tratamiento antimicrobiano de la lues, puede ocurrir la reacción de Herxheimer, la cual es caracterizada por alza térmica, exacerbación del cuadro clínico, vasoconstricción e hipertensión inicial, seguida de hipotensión y disminución de resistencia periférica. En algunos casos, esta reacción puede ser importante e inducir una agravación transitoria del cuadro clínico. Su posible explicación patogénica sería el efecto de un componente de la leptospira que

actuaría como endotoxina sobre las células mononucleares, con la consecuente liberación de citoquinas. Este mecanismo propuesto podría justificar la propuesta de uso de corticosteroides, sin que existan suficientes evidencias del eventual beneficio que aportaría.

El régimen inicial para embarazadas es amoxicilina 500 mg cada 6 horas oral, o ampicilina 500 a 750 cada 6 horas oral, o azitromicina 500 mgs cada 12 horas, oral. Todos ellos por 7 días. Doxiciclina, estreptomina, tetraciclina, están contraindicados en embarazo. Ceftriaxona, cefotaxima, y quinolonas también se pueden usar en casos leves.

Para casos de enfermedad moderada o severa se recomienda penicilina G 1.5 millones de unidades intravenosas cada 6 horas; ampicilina o amoxicilina 1 gramo cada 6 horas. En caso de alergia a penicilina se usa eritromicina o azitromicina 500 mgs cada 6 horas o ceftriaxona o cefoxítima 1 gramo cada 6 horas. Todos por 7 días.

El tratamiento se debe iniciar tan pronto como se sospeche y antes del quinto día de iniciados los síntomas. Las pruebas serológicas serán positivas hasta una semana después de iniciados los síntomas y los cultivos hasta semanas después. Existe riesgo de isquemia placentaria y muerte intrauterina, por tanto se requiere de monitoreo fetal. La infección congénita es rara, por tanto, no hay indicación para terminar el embarazo, sino según condiciones maternas que lo requieran. Los niños nacidos se deben monitorizar con serologías IgM y cultivos de orina, además de ser tratado con penicilina. Se debe suspender la lactancia materna.

5.9 Medidas de control y prevención

Deben implementarse ciertas medidas de control como: la notificación, aislamiento de pacientes y desinfección de los artículos contaminados con orina. Además, investigación de los casos, sus contactos y las fuentes de infección probables.

Se debe educar a la población, evitar contacto con aguas posiblemente contaminadas; consumir agua hervida si no se dispone de potable, elementos de protección en los trabajos de riesgo (botas, guantes, etc), control de roedores alrededor de casas y lugares de trabajo.

Existen vacunas para animales las cuales son para serovares específicos. Existen vacunas para humanos en China, Japón, y Vietnam. La vacuna vax-SPIRAL se desarrolló en Cuba con una eficacia del 78.1%, sin embargo faltan estudios aún.

5.10 Bibliografía

Zunino, EnnaM, Pizarro Rolando. Leptospirosis. Puesta al día. Rev Chil Infect 2007; 24 (3): 220-226.

Day, Nick. *Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis of leptospirosis*. Up To Date. Agosto 2013

McBride, Alan; Athanazio, Daniel; Reis, Mitermayer; Ko, Albert. Leptospirosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005, 18:376–386

Vinetz, Joseph. Leptospirosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001, 14:527±538

Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control. Organización Mundial de la Salud. Serie de Manuales Técnicos, 12. 2008

Palaniappan, Raghavan; Ramanujam, Subbupoongothai; Yung-Fu Chang. Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007, 20:284–292

Leptospirosis - Notas Descriptivas. Organización Panamericana de la Salud Área de Vigilancia de la Salud y Prevención y Control de Enfermedades Reglamento Sanitario Internacional/Alerta y Respuesta y Enfermedades Epidémicas.

Griffith, Matthew; Hospenthal, Duane; Murray, Clinton. Antimicrobial therapy of Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 19:533–537. 2006

Singh, Puliya. Leptospirosis in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:2491–2496

Tema VI: Enfermedad Cardíaca Materna

6.1 Introducción

El espectro de la enfermedad cardíaca en la mujer en edad reproductiva está cambiando actualmente. Aunque la enfermedad reumática sigue siendo un problema de salud entre los inmigrantes o en países en desarrollo, la cardiopatía congénita comprende ahora más del 50% de las lesiones cardíacas observadas durante el embarazo en los países desarrollados.

La cantidad de hospitalizaciones postparto por problemas cardíacos se han triplicado entre los años 1995-1997 a 2004-2006, siendo la mayor parte ingresos relacionados con eventos que amenazan la vida tales como infarto agudo de miocardio y arresto cardíaco. La enfermedad cardíaca complica a más de 1% de los embarazos y representa el 20% de las muertes maternas obstétricas.

Las posibles explicaciones para el aumento de enfermedades cardíacas en embarazo incluyen el aumento de la obesidad, la hipertensión, y la diabetes en los adultos jóvenes, el retraso en la maternidad, así como la supervivencia mayor en mujeres con enfermedades congénitas en la edad adulta. Con los avances en el tratamiento quirúrgico y médico de varias condiciones cardíacas, más mujeres con cardiopatías congénitas y adquiridas están optando por ser madres.

En ocasiones, la edad materna avanzada trae a relucir problemas no detectados previamente como alteraciones valvulares o enfermedad arterial coronaria. Aunque la mortalidad materna ha disminuido por trastornos hemorrágicos e hipertensivos en los países desarrollados, la proporción de muertes maternas por enfermedades cardiovasculares en el embarazo ha aumentado. Las causas principales son: miocardiopatías, la hipertensión pulmonar, la disección aórtica e infarto del miocardio.

Además de los riesgos maternos, las enfermedades del corazón pueden tener efectos adversos sobre el desarrollo fetal, el crecimiento, y sobrevivencia del producto.

6.2 Consejo preconcepcional

El consejo preconcepcional da una oportunidad para que la paciente conozca los riesgos a los cuales se enfrenta. Se requiere un manejo individualizado de cada caso sobre los riesgos maternos y fetales. El estudio del estado clínico de la paciente y su función ventricular son necesarios para predecir el pronóstico. La clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York es el estándar para describir el estado funcional de la paciente:

Clase I: asintomática

Clase II: síntomas con actividad mayor a la normal

Clase III: síntomas con la actividad normal

Clase IV: síntomas en reposo

La mayoría de las mujeres con clase funcional I o II toleran bien el embarazo y puede esperar un resultado favorable. En contraste, el embarazo no es recomendable para la clase III o IV, así como la presencia de síntomas diarios previo al embarazo. El embarazo también está contraindicado en mujeres con ciertas condiciones cardíacas, independientemente de la clase funcional por el riesgo alto de muerte materna, 25-50%; estas son:

- La hipertensión pulmonar
- Disfunción ventricular sistémica grave
- Dilatación de la raíz aórtica (más de 4 cm)
- Lesiones obstructivas izquierdas severas

En las mujeres sin una clara contraindicación del embarazo, una evaluación objetiva del estado de las enfermedades cardiovasculares debe ser completado antes de la concepción. Además del electrocardiograma el cual es el estudio estándar, esta evaluación puede incluir un ecocardiograma, prueba de esfuerzo, imágenes de resonancia, y, en algunos casos un cateterismo cardíaco.

Las pruebas de esfuerzo pueden identificar a las pacientes que tienen limitaciones funcionales significativas documentadas sólo por historia clínica. Por ejemplo, una mujer asintomática que desea una fertilización in vitro por infertilidad asociada a la edad, también puede ser estudiada por enfermedad cardíaca como factor de riesgo por su misma edad.

Aunque los eventos cardíacos adversos pueden afectar a cualquier mujer embarazada con enfermedad cardíaca, existen predictores específicos de mala evolución materna. Ellos son:

Un evento cardíaco previo o arritmia

Falla cardíaca

Ataque isquémico transitorio

Infarto antes del embarazo

NYHA mayor a clase II o cianosis

O enfermedades obstructivas izquierdas:

Área de la válvula mitral menor de 2 cm²

Área de válvula aortica menor a 1.5 cm²

Gradiente Pico de flujo de salida ventricular izquierdo mayor a 30 mm Hg

Disfunción ventricular sistémica

Fracción de eyección menor al 40%

Éstos predicen el riesgo de un evento cardiaco mayor: edema pulmonar, arritmia que requiera tratamiento, infarto, arresto cardiaco, muerte. Sin estos predictores el riesgo es 5%, con uno de ellos es de 27%, y con dos o más un 75%.

Se ha recomendado una clasificación de riesgo elaborada por la Organización Mundial de la Salud:

Clase I: bajo riesgo, visitas al cardiólogo una o dos veces durante el embarazo. Ejemplo: estenosis pulmonar leve, ducto arterioso permeable, prolapso mitral, defectos septales reparados

Clase II: riesgo bajo o moderado con seguimiento cada trimestre. Ejemplo; defectos septales no operados, tetralogía de Fallot resuelta, arritmias

Clase III: alto riesgo de complicaciones, visitas cada mes o dos veces por mes. Ejemplo: válvulas mecánicas, enfermedades congénitas complejas

Clase IV: no deberían lograr un embarazo, en caso de que ocurra, aunque no se debe terminar éste, se debe dar seguimiento cada mes o dos veces por mes. Ejemplo: hipertensión pulmonar, disfunción ventricular severa, NYHA III o IV, cardiomiopatía periparto previa con deterioro ventricular izquierdo, estenosis mitral severa, estenosis aortica severa, Marfán con aorta dilatada >45 mm, o coartación nativa severa, entre otras.

Las complicaciones neonatales ocurren en un 20–28% con un 1% a 4% de mortalidad. En ciertas condiciones, tales como obstrucción cardíaca severa izquierda o derivaciones significativas de derecha a izquierda, la reparación antes del embarazo puede mejorar los resultados. Se requiere una consulta con cirugía cardiorácica o un cardiólogo intervencionista que puede identificar a las pacientes que se beneficiarían de una cirugía correctiva o intervenciones percutáneas como valvuloplastia con balón, colocación de stent, y derivación de cierre, por ejemplo, cierre de un conducto arterioso persistente, defectos septales atriales o ventriculares, con derivación significativa.

Los resultados perinatales adversos, incluyendo aborto involuntario, restricción del crecimiento fetal, prematuridad y muerte, afectan aproximadamente el 30% de los embarazos en pacientes con enfermedad considerable del corazón. Para las mujeres con cardiopatías congénitas también existe el riesgo de recurrencia de anomalías cardíacas en su descendencia. Aunque en el fondo, el riesgo de

defectos congénitos del corazón es de ocho por cada 1.000 nacidos vivos, el riesgo para los niños nacidos de madres afectadas es de aproximadamente 5%. Es necesario un manejo multidisciplinario en estas pacientes que incluya un genetista y un adecuado consejo preconcepcional.

6.3 Cambios hemodinámicos en el embarazo

La capacidad de una paciente cardíopata para adaptarse a los cambios fisiológicos del embarazo predice la probabilidad de un resultado favorable. Se debe evaluar el estado funcional y dar seguimiento evolutivo del rendimiento cardíaco para el reconocimiento temprano de complicaciones. Los aumentos previstos en la precarga, el gasto cardíaco, y el consumo de oxígeno junto con la reducción normal de la poscarga en el embarazo pueden desenmascarar o empeorar la enfermedad cardíaca (Tabla 6.1).

En las mujeres donde se desconoce la cardiopatía, el diagnóstico a menudo se retrasa porque la falta de aire, disminución de la tolerancia al ejercicio y edema periférico se atribuyen al embarazo normal. La ecocardiografía es la modalidad de imagen más utilizada en el embarazo debido a que determinan tanto la estructura y la función cardíaca sin representar riesgo para la paciente o su feto en desarrollo.

Aunque estos cambios cardiovasculares son bien tolerados en el embarazo normal, una paciente con enfermedad cardíaca puede pasar de un estado aceptable a una condición crítica como resultado de las demandas adicionales sobre el corazón en el transcurso de la gestación. Las demandas fisiológicas del periparto hacen de este un momento crítico para los pacientes con cardiopatías.

Durante el parto, la combinación de dolor, la ansiedad, y contracciones resultan en nuevos aumentos del ritmo cardíaco, del volumen sistólico, del gasto cardíaco, y la presión arterial. La posición supina puede causar la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido y así disminuir el retorno venoso. En una mujer sana, esto puede manifestarse como mareo o desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal, pero el efecto puede ser más inquietante para una paciente cardíopata que depende de un cierto nivel de precarga para el funcionamiento normal.

El segundo estadio de la labor es un momento con importante estrés cardíaco hemodinámico y oxidativo. Para pacientes con reserva cardíaca limitada, la autotransfusión de 500 ml que ocurre después del parto no es tolerable. Como resultado, el manejo del postparto inmediato debe garantizar la adecuada observación por fallo cardíaco congestivo, medición del balance de fluidos y a veces el ingreso en una unidad de cuidado intensivo para telemetría o monitoreo invasivo. Aunque la función ventricular izquierda retorna a su base en unas semanas postparto, la hipertrofia ventricular izquierda

fisiológica y su asociación con disfunción diastólica, tomará más tiempo en estas pacientes. El postparto inmediato representa un momento de descompensación aguda.

Tabla 6.1. Cambios cardiovasculares en el embarazo

Variable	I trimestre	II trimestre	III trimestre	8 semanas postparto
Frecuencia cardíaca	70	77	80	66
Gasto cardíaco (L/min)	6.8	7.6	7.9	6.0
Volumen de carga (ml)	95	99	99	87
Presión media (mmHg)	71	70	70	71
Masa ventricular izquierda (g)	131	141	147	140

6.4 Anticoagulación

A pesar de complicaciones maternas y fetales, la anticoagulación debe considerarse y ser recomendada en ciertas condiciones como: válvulas mecánicas, fibrilación atrial e hipertensión pulmonar. Los regímenes profilácticos son insuficientes para casos de válvulas cardíacas mecánicas. Aunque las válvulas bioprotésicas se prefieren en mujeres en edad reproductiva que consideran la maternidad, se deben utilizar válvulas mecánicas por su mayor durabilidad. Éstas últimas tienen mayores efectos en la circulación con la consecuente activación plaquetaria y formación de trombos. Las pacientes requieren anticoagulación completa, no así en las primeras.

La warfarina es el tratamiento estándar en pacientes no embarazadas, pero no en el embarazo por el riesgo de embriopatía en el momento de organogénesis y el riesgo de hemorragia intracraneal al final de la gestación. El riesgo de embriopatía es bajo con dosis diarias de 5 mgs o menos, sin embargo la hemorragia intracraneal puede ocurrir aun con dosis menores. La heparina no fraccionada y de bajo peso molecular no cruza la placenta, lo que reduce riesgos fetales, aunque la frecuencia de trombosis valvular es mayor.

Las complicaciones maternas hemorrágicas ocurren independientemente del anticoagulante usado, pero las heparinas tienen una menor vida media lo que permiten el uso de anestesia regional para el parto programado. También ocurre un mayor riesgo de óbitos, independientemente del medicamento usado. Actualmente no hay consenso del régimen óptimo pero en el caso de válvulas mecánicas se establecen ciertos criterios (tabla 6.2)

Tabla 6.2. Opciones de anticoagulación en pacientes con válvulas mecánicas

Terapia	monitoreo	meta
Dosis ajustada, heparina no fraccionada dos veces al día durante el embarazo	TPT a	2 veces el control, 6 h después de la dosis
Dosis ajustada, heparina de bajo peso molecular dos veces al día durante el embarazo	Antifactor X a	1.0-1.2 unidades/ml, 4-6 h después de dosis
Dosis ajustada, heparina de bajo peso molecular dos veces al día o de bajo peso molecular en el primer trimestre y luego a las 35-36 semanas, cambiando a warfarina en la mitad del embarazo	Igual para heparina, INR para warfarina	Igual para heparinas, INR de 3 para warfarina (rango 2.5 a 3.5)

Cuando es posible programar el parto, la anticoagulación se puede manejar para permitir el uso de anestesia en momentos de adecuada hemostasia. La heparina no fraccionada intravenosa es la elección en el período intraparto porque se puede ajustar y discontinuar 4 a 6 horas antes de la anestesia regional y el parto para disminuir el riesgo de un hematoma espinal y hemorragia obstétrica.

En la ausencia de una contraindicación, la heparina intravenosa se puede reiniciar 6-12 horas postparto vaginal y 12-24 horas después de una cesárea. La warfarina se inicia la noche después del parto y se continúan las heparinas hasta tener un INR de 2 o más.

6.5 Profilaxis de endocarditis

La profilaxis para endocarditis ya no se recomienda para partos vaginales o cesáreas en ausencia de infección, independientemente del tipo de enfermedad cardíaca materna. La recomendación actual de la Asociación Americana de Corazón para profilaxis intraparto es solo cuando el nacimiento se asocia a infección en pacientes con lesiones cardíacas de alto riesgo. (Cuadro 6.3).

Cuadro 6. 3. Profilaxis de endocarditis

Parto vaginal anticipado o cesárea asociado a infección y:
1) Válvula cardíaca protésica o material protésico usado para reparar válvula cardíaca
2) Antecedente de endocarditis infecciosa
3) enfermedad congénita que incluya:
a) Defecto cianótico no reparado que incluya shunt paliativo o conductos
b) Defectos reparados con material protésico o material implantado por cirugía o catéter en los primeros 6 meses después del procedimiento
c) Defectos reparados con defectos residuales en el sitio o adyacente al sitio de un dispositivo protésico

La enfermedad materna congénita no es indicación de rutina. Se acepta una de las siguientes opciones 30–60 minutos antes del parto:

2 g ampicilina intravenosa

1 g cefazolina intravenosa

1 g ceftriaxona intravenosa (1 g vancomicina intravenosa si se sospecha de *Enterococcus*)

600 mg clindamicina intravenosa (1 g vancomicina intravenosa si se sospecha de *Enterococcus*)

Las pacientes con reparaciones completas que requieran el uso de materiales prostéticos o dispositivos no requieren profilaxis después de 6 meses del procedimiento porque la endotelización del material protésico se completa para ese momento. En la práctica clínica se utilizan antibióticos más de la cuenta debido a lo difícil que es determinar si hay infección anteparto y el momento del parto es difícil de predecir.

6.6 Cuidado intraparto

Se requiere un manejo multidisciplinario e individualizado. La mayoría de las pacientes pueden someterse a una labor de parto y parto vaginal. En ciertas circunstancias un parto vaginal operatorio está indicado para limitar el estrés asociado al pujo en la segunda etapa de la labor. Un bloqueo epidural temprano puede disminuir el estímulo simpático y el consumo de oxígeno miocárdico y se recomienda para la mayoría de pacientes cardiopatas.

En pacientes con alteración del gasto cardíaco, la iniciación de analgesia epidural se debe hacer despacio y con atención al balance de fluidos y el estado clínico. Hay poco consenso sobre el uso de monitoreo invasivo durante la labor y parto.

Aunque muchos lugares han disminuido el uso de catéteres arteriales pulmonares, las líneas arteriales periféricas y venosas centrales se usan para determinar el estado cardiovascular de la paciente durante el parto. En general, la cesárea se reserva para indicaciones obstétricas, y cuando se requiera, se prefiere anestesia regional. La anestesia espinal se usa en pacientes estables bien compensadas, la anestesia epidural se asocia con menos cambios hemodinámicos y por eso se prefiere.

A pesar del riesgo de infección y hemorragia, la cesárea está indicada en estos casos:

- Dilatación de la raíz aortica más de 4 cms o aneurisma de aorta
- Insuficiencia cardiaca congestiva aguda severa
- Infarto del miocardio reciente
- Estenosis aortica severa sintomática
- Administración de warfarina en las 2 semanas previas al nacimiento
- Necesidad de reemplazo valvular inmediatamente después del parto

Al final del análisis, una mujer cardiópata puede logara un embarazo sin mayores complicaciones, por otro lado, puede resultar en una catástrofe por la muerte de la madre o el niño. No existen un algoritmo para evitar eventos adversos maternos o perinatales, sin embargo las estrategias precisas pueden optimizar el cuidado y los resultados durante y después del embarazo.

6.7 Consideraciones especiales para condiciones cardiacas específicas

Las enfermedades cardiacas representan un grupo heterogéneo de condiciones, cada una con tácticas de manejo distintas y riesgos específicos.

6.7.1) Hipertensión pulmonar

Comprende una serie de enfermedades con diferentes fisiopatologías relacionadas a enfermedad cardiaca izquierda, hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar o hipoxia, hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico o por otras causas multifactoriales. Se incluyen causas idiopáticas y hereditarias, así como aquellas congénitas, con o sin cirugía correctiva previa. Una presión de la arteria pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo es diagnóstica.

La mortalidad materna es hasta 30–50% o 17–33% en otras series en pacientes con formas severas o síndrome de Eisenmenger. La muerte materna ocurre en el tercer trimestre o el primer mes *postparto por trombosis pulmonar o falla cardiaca derecha refractaria. Aún formas leves se pueden*

agravar por la baja en la resistencia vascular sistémica y sobrecarga del ventrículo derecho. La sobrevida neonatal es de 87–89%.

En cuanto al manejo se debe desaconsejar el embarazo. Si el embarazo continua se debe mantener un volumen circulante adecuado para evitar hipotensión sistémica, hipoxia y acidosis que llevará a falla cardíaca refractaria. Se requiere oxígeno suplementario si existe hipoxemia.

Se ha usado prostaciclina IV para mejorar el estado hemodinámico durante el parto. Si la paciente está anticoagulada, ésta debe de continuar en el embarazo, por ejemplo: aquellos casos asociados con derivaciones cardíacas congénitas, enfermedades del tejido conectivo, o hipertensión portal asociada.

6.7.2) Enfermedades congénitas

a) Defectos septales atriales:

En general, el embarazo es bien tolerado, la única contraindicación es cuando ocurre hipertensión pulmonar o síndrome de Eisenmenger. El cierre de un defecto hemodinámicamente significativo se debe realizar antes del embarazo. Las complicaciones tromboembólicas pueden ocurrir en un 5%. Las arritmias ocurren con más frecuencia en especial con defectos no reparados o a edad mayor a los 30 años.

b) Defectos septales ventriculares:

Defectos amplios con hipertensión pulmonar tienen peor pronóstico, aquellos peri membranosos tienen menos complicaciones. Defectos corregidos tienen buenos resultados cuando se preserva la función del ventrículo izquierdo. Es más común que ocurra una preclampsia.

c) Defecto septal atrio ventricular:

Después de la corrección, el embarazo se tolera bien si la regurgitación residual no es severa y la función ventricular es normal, de lo contrario se deben tratar antes del embarazo. El riesgo de fallo cardíaco existe con regurgitación severa o disfunción ventricular.

El riesgo mayor es la ocurrencia de fallo cardíaco en el parto con una mortalidad fetal del 6%, debido a enfermedad cardíaca congénita. El seguimiento con ECO debe ser cada mes en casos moderados o severos.

d) Coartación de aorta:

El embarazo se tolera bien después de ser reparado este defecto. En aquellas pacientes con hipertensión residual o aneurismas de aorta tienen mayor riesgo de ruptura de aorta o de un aneurisma cerebral en el embarazo.

Otros factores de riesgo son: dilatación de aorta o válvula aortica bicúspide. Ocurren en mayor cantidad óbitos y trastornos hipertensivos del embarazo. Se debe tratar la hipertensión sin embargo, en casos de coartación residual se debe tener cuidado con la hipoperfusión placentaria. La intervención percutánea es posible en el embarazo pero se asocia a mayor riesgo de disección por lo que se debe realizar en casos severos que persistan después del tratamiento médico. Se prefiere el parto vaginal con anestesia epidural.

e) Estenosis de la válvula pulmonar:

Se tolera bien en el embarazo si no es severa en cuyo caso lleva a falla ventricular derecha y arritmias. Se realiza una valvuloplastia con balón previo al embarazo. La regurgitación valvular es un predictor independiente de riesgo materno. En estos casos severos se prefiere una válvula bioprotésica antes del embarazo. Hay mayor riesgo de desarrollar preclampsia. Se debe dar seguimiento con ECO cada mes.

En caso de no responder a tratamiento médico se prefiere una valvuloplastia percutánea. El parto vaginal es favorable en casos no severos o con NYHA clase I/II. La cesárea se reserva para casos severos o NYHA clase III/IV a pesar del tratamiento o en quienes no fue posible la valvuloplastia.

f) Estenosis aórtica:

La forma congénita es causada por una válvula bicúspide. Esta se asocia con dilatación aortica y disección, por lo que se debe medir las dimensiones aorticas antes y durante el embarazo. Se considera cirugía con un diámetro mayor a 50 mm.

6.7.3) Enfermedades aórticas:

Varias enfermedades hereditarias afectan a la aorta torácica, y crean predisposición a las pacientes tanto a la formación de aneurismas como a disección aórtica. Estos casos pueden incluir el síndrome de Marfán, la válvula aórtica bicúspide, el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner, y las formas familiares de la disección aórtica o aneurisma. También otras formas de cardiopatías

congénitas (por ejemplo, la tetralogía de Fallot, coartación aórtica) pueden ir acompañadas de una dilatación aórtica o formación de aneurismas, y, finalmente, se puede producir la patología aórtica no heredable.

Los factores de riesgo para patología de aorta en la población general son la hipertensión y la edad avanzada de la madre. El embarazo es un período de alto riesgo en estos pacientes, siendo la patología aórtica una de las principales causas de mortalidad materna reportada entre el año 2003 – 2005.

Además de los cambios hemodinámicos, se producen cambios hormonales durante el embarazo que conducen a cambios histológicos en la aorta y aumenta la susceptibilidad de disección. Ésta se produce más a menudo en el último trimestre del embarazo (50%) o el posparto temprano (33%).

En todas las mujeres con enfermedad aórtica conocida y / o un diámetro de la raíz aórtica ampliada, los riesgos de embarazo deberían discutirse antes de la concepción. Las mujeres con disección aórtica previa se encuentran en alto riesgo de complicaciones de la aorta durante el embarazo.

Desafortunadamente, no todos los pacientes con patología aórtica son conscientes de que están en riesgo. Por lo tanto, todas las mujeres con síndrome de Marfán genéticamente probado u otra patología aórtica familiar deben buscar asesoría sobre el riesgo de disección y el riesgo de recurrencia, y deben tener una completa evaluación incluyendo imágenes de toda la aorta antes del embarazo.

El diagnóstico de disección aórtica debe considerarse en todos los pacientes con dolor en el pecho durante el embarazo.

a) Síndrome de Marfán:

Las pacientes con un diámetro normal de la raíz aórtica tienen un 1% de riesgo de disección. Un diámetro de la raíz aórtica de >4 cm y un aumento de este diámetro en el embarazo son factores de riesgo para la disección. Aunque los datos sobre el embarazo en las mujeres con Marfán y diámetros de la raíz aórtica >45 mm son escasos, el embarazo debe desalentarse en estas pacientes.

La disección es rara con un diámetro de la aorta <40 mm, aunque un diámetro completamente seguro no existe. Se debe tomar en consideración la superficie corporal, sobre todo en las mujeres de baja estatura. Además de este evento, puede ocurrir una regurgitación mitral y causar arritmias supra

ventriculares o insuficiencia cardíaca, sobre todo en aquellas pacientes con regurgitación moderada o grave.

b) Válvula aórtica bicúspide

Aproximadamente el 50% de los pacientes con una válvula aórtica bicúspide y estenosis aórtica tienen dilatación de la aorta ascendente. La dilatación es a menudo máxima en la parte distal de la aorta ascendente, lo cual no se puede visualizar adecuadamente con una ecocardiografía; por lo tanto, la resonancia magnética o CT deben realizarse antes del embarazo.

La disección se produce, aunque con menor frecuencia que en pacientes con Marfán. En pacientes con una raíz aórtica >50 mm, la cirugía debe considerarse antes del embarazo.

c) Síndrome de Ehlers-Danlos:

La patología aórtica ocurre casi exclusivamente en Ehlers-Danlos tipo IV, que se transmite de forma autosómica dominante. Durante el embarazo las mujeres pueden mostrar un aumento de moretones, hernias, varices y sufrir la rotura de grandes vasos o ruptura del útero.

Debido al riesgo de ruptura uterina, Ehlers-Danlos de tipo IV es una contraindicación para el embarazo. La disección aórtica puede ocurrir sin dilatación. El papel de la cirugía profiláctica no está tan bien establecido en estas pacientes.

d) El síndrome de Turner:

La prevalencia de malformaciones cardiovasculares en el síndrome de Turner es de 25-50% y la hipertensión arterial también está presente. Aunque no existe evidencia cuantitativa sobre el riesgo de disección atribuible al embarazo, el riesgo probablemente se aumenta y es mayor si la mujer tiene factores de riesgo adicionales tales como la válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta, y / o hipertensión.

Las mujeres con mayor riesgo son aquellos con dilatación de la aorta, pero la disección puede ocurrir también en ausencia de ésta. Los diámetros aórticos torácicos deben ser evaluados en relación a la superficie corporal, que con frecuencia éstas pacientes tienen baja talla. Un diámetro aórtico de >27 mm/m², se asocia a mayor riesgo de disección y se debe considerar la cirugía. Complicaciones maternas llevan a una mortalidad de hasta un 11%. Se aumenta el riesgo de preclampsia.

Seguimiento y tratamiento médico

Dependiendo del diámetro de la aorta, las pacientes con patología aórtica deben ser monitoreadas por ecocardiografía a intervalos de 4-12 semanas durante todo el embarazo y 6 meses después del parto. El embarazo debe ser supervisado por un cardiólogo y obstetra.

El tratamiento con agentes b-bloqueadores puede reducir la tasa de dilatación aórtica y podría mejorar la supervivencia. Sin embargo, en un reciente meta-análisis, incluyendo 132 pacientes, en su mayoría no embarazadas, no se confirmó un efecto beneficioso. A pesar de estas incertidumbres, se recomienda el uso de bloqueadores beta en pacientes con síndrome de Marfán durante el embarazo para prevenir la disección.

Intervenciones

En los pacientes con síndrome de Marfán u otros síndromes con alto riesgo de disección, tales como el síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos, antes del embarazo, se recomienda la cirugía cuando la aorta ascendente es ≥ 45 mm, dependiendo de las características individuales. En otros pacientes con dilatación de la aorta, la cirugía antes del embarazo debería ser considerada cuando la aorta ascendente es ≥ 50 mm.

La superficie corporal debe tomarse en cuenta y principalmente en las mujeres de baja talla. Un diámetro índice de la aorta de >27 mm/m² se asocia con un alto riesgo de disección, y la cirugía profiláctica debe ser considerada.

Cuando ocurre una dilatación progresiva durante el embarazo, antes de que el feto sea viable, se realiza la reparación con el feto en el útero. Cuando el feto es viable se realiza parto por cesárea seguida por la cirugía aórtica. La cesárea debe ser realizada en un hospital en el que la cirugía cardiotorácica y la UCI neonatal estén disponibles. La disección de la aorta ascendente durante el embarazo es una emergencia quirúrgica, se requiere cesárea y reparación de inmediato.

Si la mujer está tomando bloqueadores beta durante el embarazo se deben continuar en el período periparto. Si el diámetro de la aorta ascendente es 40 - 45 mm, se recomienda el parto vaginal con anestesia regional para evitar picos de presión arterial, lo que puede inducir a la disección.

La anestesia regional puede ser difícil en pacientes con síndrome de Marfán, dependiendo de la presencia y la gravedad de la escoliosis y la presencia de ectasia en la duramadre. La cesárea debe

ser considerada cuando el diámetro de la aorta es superior a 45 mm. Se recomienda parto por cesárea para las mujeres con el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV.

6.7.4) Enfermedad Valvular

La enfermedad valvular congénita y adquirida son importantes causas de morbi mortalidad materna y fetal. La enfermedad reumática es la principal causas en países subdesarrollados. La lesiones estenóticas llevan mayor riesgo que las lesiones regurgitantes, y las izquierdas son aún más riesgosas.

En enfermedades de las válvulas estenóticas, el aumento del gasto cardiaco provoca un aumento en el gradiente transvalvular y, por lo tanto hay un aumento del riesgo de complicaciones.

a) La estenosis mitral

La estenosis mitral moderada o grave se tolera mal durante el embarazo. Es responsable de la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad cardíaca reumática durante el embarazo. La evaluación de la anatomía mitral y la cuantificación de la regurgitación asociada u otras enfermedades valvulares son particularmente importantes cuando se considera la comisurotomía mitral percutánea. La prueba de esfuerzo es útil para revelar los síntomas y evaluar la tolerancia al ejercicio.

El riesgo de descompensación depende de la gravedad. La insuficiencia cardíaca se produce con frecuencia en las mujeres embarazadas con enfermedad moderada o grave (área de la válvula, 1,5 cm²), particularmente durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, incluso en una paciente previamente asintomática. La insuficiencia cardíaca suele ser progresiva. Puede ocurrir edema pulmonar en casos de fibrilación atrial (15%). Además con un riesgo adicional de eventos tromboembólicos. La mortalidad es entre 0 y 3%.

Las complicaciones obstétricas están relacionadas principalmente con el riesgo de insuficiencia cardíaca aguda durante o justo después del parto, y dependen de síntomas y la presión de la arteria pulmonar. Las tasas de prematuridad son del 20-30%, el retraso del crecimiento intrauterino de 5-20%, y la muerte fetal 1-3%. El riesgo de óbito es mayor en las mujeres en NYHA clase III / IV durante embarazo.

Todos los pacientes con EM moderada o grave (aunque no tengan síntomas) deben ser aconsejados contra el embarazo y la intervención se debe realizar antes del embarazo, favoreciendo las intervenciones percutáneas.

Seguimiento

El seguimiento eco cardiográfico se indica mensual o bimestral, dependiendo de la tolerancia hemodinámica. En casos leves, se recomienda la evaluación de cada trimestre y antes del parto. En enfermedades estenóticas, el aumento del gasto cardiaco provoca un aumento en el gradiente transvalvular y, por lo tanto, mayores complicaciones por el aumento en la precarga.

La terapia médica

Cuando existen los síntomas o hay hipertensión pulmonar la actividad se debe restringir y se recomienda el uso de bloqueadores β_1 selectivos. Los diuréticos pueden ser utilizados si los síntomas persisten, evitando altas dosis. La anticoagulación terapéutica se recomienda en el caso de la FA paroxística o permanente, o antecedente de trombosis. Debe también tenerse en cuenta en las mujeres con EM moderada o grave y con un atrio izquierdo (≥ 40 ml/m²), o insuficiencia cardíaca congestiva, por el riesgo de eventos tromboembólicos.

Las intervenciones durante el embarazo

La comisurotomía mitral percutánea se realiza preferiblemente después de las 20 semanas de gestación. Se debe considerarse en las mujeres con clase funcional III / IV y / o PAP sistólica >50 mmHg a pesar del tratamiento médico óptimo, en ausencia de contraindicaciones. La comisurotomía mitral percutánea no debe ser realizada en pacientes asintomáticos. La cirugía a corazón abierto debe reservarse para los casos en los que todas las otras medidas fallan y la vida de la madre está en peligro.

El parto vaginal se debe considerar en casos de EM moderada o grave o en clase funcional I / II sin hipertensión pulmonar. La cesárea se considera en los pacientes con EM moderadas o graves que están en clase funcional III / IV o tienen hipertensión pulmonar a pesar de la terapia médica, en quien la comisurotomía mitral percutánea no es posible de realizar por ciertas condiciones o ha fallado.

b) Estenosis aórtica valvular

En mujeres en edad reproductiva, la causa principal es la válvula bicúspide congénita. Pueden ser asintomáticas aun con enfermedad severa. Se recomiendan la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía para determinar el diámetro aórtico. La prueba de esfuerzo se debe realizar antes del embarazo para confirmar el estado asintomático, la tolerancia al ejercicio, la respuesta de la presión arterial, arritmias o la necesidad de intervención.

Las complicaciones obstétricas pueden incrementarse en pacientes con enfermedad severa (trastornos hipertensivos en el 13%), el parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer ocurren hasta en el 25% de los hijos de madres con enfermedad moderada y grave.

Todas las pacientes sintomáticas con estenosis aórtica severa o pacientes asintomáticas con la función del VI alterada o una prueba de esfuerzo patológica debe ser aconsejado contra el embarazo, y la valvuloplastia o la cirugía debe realizarse antes del embarazo.

El embarazo no se contraindica en pacientes asintomáticas, incluso con estenosis aórtica severa, cuando el tamaño del VI y la función, así como la prueba de esfuerzo son normales y la hipertrofia del VI (pared posterior >15 mm) se ha excluido. También debe descartarse una progresión reciente de la enfermedad. Independientemente de los síntomas, la cirugía antes del embarazo debe ser considerada en pacientes con un aorta ascendente >50 mm (27,5 mm/m²).

Se recomienda un seguimiento regular mensuales o bimestrales incluyendo la ecocardiografía, se aconseja determinar estado de los síntomas, la progresión u otras complicaciones. Se recomienda además tratamiento médico y restricción de actividades para las pacientes que desarrollen signos o síntomas de insuficiencia cardíaca durante el embarazo.

Los diuréticos pueden ser administrados en caso de ocurrir síntomas de congestión. Un bloqueador beta o un calcio antagonista no dihidropiridina deben ser considerados para el adecuado control de la frecuencia en la FA. Si ambos están contraindicados, la digoxina puede ser considerada.

En casos con sintomatología severa o pacientes que no responden a la terapia médica, la valvuloplastia percutánea se puede realizar en las válvulas no calcificadas con regurgitación mínima. Si esta no es posible o existe riesgo de muerte se debe considerar el reemplazo de la válvula después de un parto prematuro por cesárea.

En EA grave, en particular con síntomas durante la segunda mitad del embarazo, se debe preferir el parto por cesárea con intubación endotraqueal y anestesia general. En casos no graves, el parto vaginal se recomienda, evitando una disminución en la resistencia vascular periférica durante la anestesia regional y la analgesia.

c) Lesiones regurgitantes: La Insuficiencia mitral y aórtica

En edad fértil pueden ser por enfermedad reumática, origen congénito o degenerativo. La valvulotomía anterior y endocarditis infecciosa pueden ser factores asociados. Una causa rara de

insuficiencia valvular aguda durante el embarazo es el síndrome antifosfolípido. Las lesiones del lado izquierdo llevan menor riesgo en un embarazo que las lesiones estenóticas debido a que la disminución sistémica de la resistencia vascular reduce el volumen de regurgitación.

Los casos graves con disfunción del VI son mal tolerados, así como casos agudos. La evaluación se lleva a cabo preferiblemente antes de la concepción, y debe incluir la evaluación de los síntomas, y un ecocardiograma que permita la evaluación de la gravedad de la regurgitación. En casos moderados con regurgitación severa, se recomienda la prueba de esfuerzo antes del embarazo. Deben medirse los diámetros de la aorta ascendente.

El riesgo cardiovascular depende de la gravedad de la regurgitación, los síntomas y la función del ventrículo izquierdo. Las mujeres con regurgitación severa, síntomas o compromiso de la función del VI corren un alto riesgo de falla cardíaca. En mujeres asintomáticas con función ventricular izquierda preservada sufren con más frecuencia de arritmias.

No se ha notificado un mayor riesgo de complicaciones obstétricas. En la regurgitación sintomática el riesgo de complicaciones en la descendencia se aumentan. Las pacientes con regurgitación y síntomas severos o compromiso de la función ventricular izquierda o dilatación del VI (según los criterios de las directrices para la cardiopatía valvular) deben ser referidas antes del embarazo favoreciendo la cirugía de reparación de la válvula. El seguimiento se requiere cada trimestre en enfermedad leve / moderada y más a menudo en la regurgitación severa

En la regurgitación aguda grave con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento la cirugía es a veces inevitable durante el embarazo. Si el feto está lo suficientemente maduro, el parto se debe realizar antes de la cirugía cardíaca. El parto vaginal es preferible; en pacientes sintomáticas se aconseja la anestesia epidural y acortar la segunda etapa del parto.

6.7.5) Enfermedad coronaria y síndromes coronarios agudos

Los criterios diagnósticos de síndrome coronario agudo (SCA) durante el embarazo o en el puerperio son similares a aquellos para las pacientes no embarazadas y consisten en dolor de pecho, cambios en el ECG, y biomarcadores cardíacos. Sin embargo, las ondas T negativas pueden aparecer en con un aumento de frecuencia en el embarazo en condiciones no isquémicas. Un aumento en el nivel de troponina I debería liderar la investigación para considerar el diagnóstico de cardiopatía isquémica subyacente, incluso si ha y un una preclampsia presente.

Los principales diagnósticos diferenciales son la preclampsia, la embolia pulmonar aguda, y la disección aórtica. La ecocardiografía puede usarse con seguridad para evaluar la presencia de alteraciones. La hemorragia posparto grave con shock hemorrágico puede llevar a niveles elevados de troponina con ECG que represente cambios y alteraciones de la contractilidad del VI.

Con el aumento de la edad materna los eventos isquémicos han aumentado en frecuencia. El embarazo puede ser considerado en mujeres con enfermedad de la arteria coronaria conocida, en ausencia de signos clínicos de disfunción ventricular izquierda.

Durante el embarazo un evento coronario agudo es poco frecuente y se estima en 3-6 casos por cada 100 000 partos. Está muy relacionado con factores de riesgo para enfermedad coronaria como el tabaquismo, la hipertensión, hiperlipidemia, edad avanzada, diabetes e historia familiar. Otros riesgos son. Preclampsia, trombofilia, infecciones posparto y hemorragia severa postparto.

Los casos asociados al embarazo se dan a cualquier edad gestacional. Las disecciones espontáneas de la arteria coronaria son más comunes en el embarazo, y se reportan durante el parto o postparto temprano. Se asocian a altos niveles de progesterona que lleva a cambios estructurales en el colágeno vascular. Se contraindica la ergonovina por riesgo de isquemia y vaso espasmo.

La mortalidad materna se estima en un 5-10% y es mayor en el período periparto. La sobrevida ha mejorado con la intervención coronaria percutánea. El pronóstico depende del tamaño del infarto y el perfil de riesgo cardiovascular. El SCA puede resultar en mortalidad fetal y prematuridad, según la severidad de la enfermedad.

El primer paso en un SCA con elevación del ST, es referir de inmediato a un centro intervencionista para una angiografía diagnóstica y cirugía percutánea. Esta se prefiere a la trombolisis debido a que además tiene la capacidad de detectar casos de disección de la arteria coronaria. El uso de stents, aún están en estudio en el embarazo. El uso del activador tisular del plasminogeno no cruza la placenta, pero puede inducir a sangrado subplacentario, por tanto, esta terapia se reserva para casos con riesgo de muerte o sin disponibilidad de cirugía percutánea.

En casos sin elevación del ST o criterios de alto riesgo está indicada una intervención para evaluar la anatomía coronaria, y en casos estables, se puede dar tratamiento médico y observar a la paciente. En casos de disección coronaria recurrente, se recomienda nacimiento prematuro de un feto viable. El uso de B bloqueadores y aspirina son seguros en el embarazo. El clopidogrel se usa en caso necesario y por un corto tiempo. En ciertos casos es posible un parto vaginal.

a) Cardiomiopatía periparto

La incidencia va de 1:300 a 1:4000 embarazos, con importancia en factores genéticos o culturales. Factores predisponentes son: multiparidad, embarazo múltiple, historia familiar, etnia, tabaco, diabetes, hipertensión y preclampsia, malnutrición, edades extremas y uso prolongado de β agonistas.

La etiología es incierta: infecciones, inflamación, procesos autoinmunes. Se cree que es la consecuencia de un proceso oxidativo que lleva a un proceso proteolítico en la prolactina, convirtiéndola en un potente factor angiostático y pro apoptótico.

Es una cardiomiopatía idiopática que presenta falla cardíaca secundaria a disfunción ventricular izquierda hacia el final del embarazo o los siguientes meses postparto. Es un diagnóstico de exclusión cuando no hay otra causa presente. Puede que el ventrículo izquierdo no este dilatado, pero la fracción de eyección es menor al 45%.

Los signos y síntomas son típicos de fallo cardíaco, y se debe considerar en toda paciente con retraso a su estado basal previo al embarazo. Con frecuencia se da una falla cardíaca aguda, o arritmias complejas ventriculares así como arresto cardíaco.

Para las pacientes con síntomas y disfunción severa del ventrículo izquierdo a los 6 meses posteriores desde la primera presentación, a pesar de tratamiento médico óptimo, se recomienda un desfibrilador implantable. El trasplante cardíaco se reserva para pacientes con síntomas a los 6 -12 meses después del soporte mecánico circulatorio.

Tratamiento medico

En pacientes con inestabilidad hemodinámica o falla cardíaca avanzada, se recomienda el parto independientemente de la edad gestacional, y una vez que ocurre este, tratar a la paciente. Se debe considerar la anticoagulación, y en aquellas con baja FE por el riesgo de embolia cerebral o trombosis ventricular.

El uso de IECAS se debe iniciar en el postparto, como benazepril, captopril, o enalapril. Se puede usar hidralazina o nitratos para reducir la poscarga. Se usa dopamina en caso de requerir inotrópicos. Se indican β bloqueadores, no se debe usar atenolol. Se usan diuréticos en caso de congestión pulmonar o depresión respiratoria por la disminución del flujo placentario, con frecuencia furosemida e hidroclorotiazida. Se deben evitar los antagonistas de aldosterona.

Se deben anticoagular las pacientes con falla cardíaca o fibrilación atrial. Se prefiere parto vaginal si la paciente esta hemodinámicamente estable, con analgesia epidural. El parto prematuro ocurre en un 17% de los casos sin alteración seria para el feto. El parto por cesárea de emergencia se considera cuando hay falla cardíaca avanzada e inestabilidad hemodinámica, con anestesia espinal y epidural.

Se ha descrito el uso de bromocriptina para los casos de falla cardíaca con efecto beneficioso en la función ventricular. Por lo tanto, se considera evitar la lactancia materna, aunque aún se encuentra en estudios.

La mortalidad matetal puede ir de un 0 a 9%. El deterioro del VI puede ser de hasta 50% y una recurrencia del 30 hasta 50%. Si la FE no se normaliza se debe desaconsejar el embarazo.

6.7.6) Arritmias:

Los latidos prematuros y las taquiarritmias pueden manifestarse con mayor frecuencia por primera vez durante el embarazo. La exacerbación sintomática de las taquiarritmia paroxística supra ventricular ocurre en el embarazo en un 20 a 44%. Todas las drogas anti arrítmicas tienen un potencial de toxicidad par el feto, al inicio teratogenicidad, al final efectos en crecimiento, desarrollo y riesgo pro arrítmico. El riesgo de seguir o suspender un medicamento se debe considerar por el riesgo de recurrencia. Las taquiarritmias sintomáticas deben ser tratadas con ablación antes del embarazo.

a) Arritmias asociadas a defectos congénitos:

Las arritmias supraventriculares y ventriculares se desarrollan en un 15% de las pacientes con cardiopatías congénitas, durante el embarazo. Episodios de taquicardia sostenida como el flutter atrial, no son bien tolerados y causan hipoperfusión al feto, en casos de defectos estructurales cardiacos. Se realiza conversión directa para restaurar el ritmo sinusal. La digoxina puede controlar el ritmo ventricular, pero no tiene un efecto antiarrítmico profiláctico. Los b bloqueadores, son anti arrítmicos clase I. La amiodarona se usa cuando han fallado otros y a la menor dosis efectiva

b) Taquicardia supraventricular:

La taquicardia por nodo de reentrada AV que involucra una vía accesoria se puede controlar por maniobras vagales o con adenosina IV, la cual es la elección. Si esta falla se indica metoprolol. El tratamiento profiláctico se usa si los síntomas son intolerables o existe un compromiso hemodinámico. Se utiliza digoxina o b bloqueadores selectivos (metoprolol) , seguidos de sotalol, flecainide, o propafenone.

c) Flutter y fibrilación atrial

Son raros en el embarazo a menos que exista un defecto estructural o hipertiroidismo. Una respuesta ventricular puede llevar a consecuencias hemodinámicas serias, por lo que se deben diagnosticar las causas de fondo. Se realiza electro versión cardiaca en casos de inestabilidad hemodinámica.

En pacientes estables sin alteración estructural se puede indicar tratamiento farmacológico como flacainamida, aunque la experiencia en el embarazo es poca. La anticoagulación es necesaria al menos 3 semanas antes de realizar una cardioversión electiva con FA o flutter de 48 horas de duración o más y se debe continuar unas 4 semanas más. Si no hay riesgo para tromboembolia, se puede usar heparina de bajo peso sin anticoagulación posterior a la cardioversión. En pacientes con riesgo de infarto o recurrencia del FA se debe mantener el tratamiento antitrombotico aunque mantenga un ritmo sinusal.

d) Taquicardia ventricular

Se deben considerar los desórdenes arritmogénicos heredados. Los defectos estructurales se asocian más a fallo cardiaco y muerte. Siempre se debe pensar en una cardiomiopatía periparto en casos de taquicardia ventricular de novo en las últimas 6 semanas de embarazo o postparto temprano. En pacientes inestables se indica la cardioversión la cual es segura en el embarazo.

En pacientes en las que no se asocia un QT largo y están estables se usa sotalol IV. Se recomienda tratamiento profiláctico con agentes b bloqueadores como metoprolol. El sotalol o anti arrítmicos clase IC se deben considerar en ausencia de anomalías estructurales si los b bloqueadores son inefectivos. La amiodarona se usa en casos donde hay resistencia al tratamiento. Si hay síndromes del QT prolongado se recomiendan b bloqueadores.

e) Bradiarritmias

Son raras en el embarazo. Aquellas asintomáticas se pueden tornar sintomáticas por el aumento en la FC y el GC en pacientes con alteraciones estructurales. Usualmente tienen buen pronóstico en ausencia de cardiopatía de fondo.

Disfunción del nodo sinusal

La bradicardia sinusal aparece como un reflejo causado por el Valsalva durante el parto. Casos raros se han atribuido a hipotensión supina en el embarazo el cual mejora con el cambio de posición.

Bloqueo atrioventricular

El bloqueo de primer grado aparece en el embarazo sin enfermedad cardíaca de fondo. El retraso se da sobre el haz de His y no progresa a ser completo. El de segundo grado se asocia a un defecto cardíaco o algún tratamiento. En casos de enfermedad cardíaca ocurre en casos reparados de tetralogía de Fallot

Los bloqueos completos, se dan en enfermedades congénitas o después de cirugía correctiva, sin embargo, son raros en el embarazo. El 30% se descubren en la edad adulta o el embarazo. El parto vaginal no se contraíndica. En caso de requerir un marcapaso se debe colocar después de las 8 semanas de embarazo.

6.8 Conclusiones

Las enfermedades cardíacas maternas no sólo se detectan más, sino han aumentado en frecuencia debido a la mayor edad de las madres al concebir. Es necesario conocerlas para dar el seguimiento y manejo óptimos

6.9 Bibliografia

Elkayam, Uri; Jainapurkar, Sawan; Barakat, Mohamad. Peripartum Cardiomyopathy. *Cardiol Clin* 30 (2012) 435–440

Ford, Abigail; Wylie, Blair; Waksmonski, Carol; Simpson, Lynn. Maternal Congenital Cardiac Disease. Outcomes of Pregnancy in a Single Tertiary Care Center. *Obstet Gynecol* 2008;112:828–33

Franklin, Wayne; Gandhi, Manisha. Congenital Heart Disease in Pregnancy. *Cardiol Clin* 30 (2012) 383–394

Lane, Randall; Trow, Terence. Pregnancy and Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med* 32 (2011) 165–174

McAnulty, John. Arrhythmias in Pregnancy. *Cardiol Clin* 30 (2012) 425–434

Ouzounian, Joseph, Elkayam, Uri. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. *Cardiol Clin* 30 (2012) 317–329

Regitz-Zagrosek, Vera. ASC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2011) 32, 3147–3197

Simpson, Lynn. Maternal Cardiac Disease. Update for the Clinician. *Obstet Gynecol* 2012;119:345–59

Trill, Thomas. Valvular Heart Disease and Pregnancy. *Cardiol Clin* 30 (2012) 369–381

Tema VII: Trastorno Hipertensivo del Embarazo: Fisiopatología

7.1 Introducción

Los trastornos hipertensivos del embarazo son un desorden común, con una incidencia aproximada del 5% de todos los partos. De las complicaciones asociadas, la preclampsia es la que resulta con peores eventos adversos, incluyendo falla renal aguda, falla hepática, convulsiones, accidentes cerebrales, restricción de crecimiento fetal y la muerte de ambos: la madre y el producto. La preclampsia es la causa principal de partos prematuros, por lo que se asocia a una importante morbi mortalidad fetal y su manejo y detección deben ser óptimos.

Históricamente, los trastornos hipertensivos son una de las causas más comunes de mortalidad en el embarazo. Por ejemplo en los años 1930 la mortalidad materna era del 1% en países occidentales, de las cuales el 20% eran por trastornos hipertensivos. Dicho de otra forma, 2 de cada 1000 mujeres morían por trastornos hipertensivos diagnosticados en su embarazo. Hoy en día la mortalidad materna ha descendido mostrando una incidencia de 15/100,000 en los Estados Unidos, con una proporción de las muertes por hipertensión del 10% o más. Otros reportan una mortalidad materna del 15% al 25% con la mayor incidencia en América Latina y el Caribe.

La preclampsia se define como un desorden multisistémico definido como la aparición de hipertensión gestacional y proteinuria después de las 20 semanas de embarazo con gran riesgo cardiovascular para el futuro. Aproximadamente el 2% a 4% de primigestas se verán afectadas por esta condición y otro número similar desarrollará el trastorno sin la presencia de proteinuria o hipertensión gestacional.

Para efectos prácticos el Grupo de trabajo del Colegio Americano ha clasificado los trastornos en cuatro grupos: 1) preclampsia-eclampsia, 2) hipertensión arterial crónica de cualquier causa, 3) hipertensión crónica con preclampsia sobre agregada y 4) la hipertensión gestacional. Además eliminó la dependencia de la proteinuria para el diagnóstico de preclampsia.

7.2 Etiología

Varias adaptaciones fisiológicas se producen durante el embarazo normal. Ocurre una expansión de volumen de plasma, una caída en la presión arterial media y la resistencia vascular sistémica, y un aumento en el gasto cardíaco. La caída de la presión arterial por lo general alcanza su máximo a principios del segundo trimestre, y es el resultado de varios factores, incluyendo la refractariedad vascular a la angiotensina II, el aumento de prostaciclina endotelial, y la producción de óxido nítrico.

Si la caída de la presión arterial es significativa, puede ocultar el diagnóstico de hipertensión preexistente leve, sobre todo en las mujeres embarazadas que no tienen control de presión arterial antes del embarazo. Además, el plasma y el volumen de glóbulos rojos aumentan en un 40% y 25%, respectivamente, durante el embarazo. Estos cambios comienzan ya en la cuarta semana de gestación y tienen pico alrededor de la semana 28.

El aumento de la masa de glóbulos rojos se compara inferior con el incremento en el volumen de plasma lo que contribuye a la anemia fisiológica del embarazo. A pesar de un 30% a 50% en el aumento del volumen plasmático a término, hay una disminución en la actividad de la renina, un aumento en los niveles de péptido natriurético auricular, y una caída resultante en la presión arterial sistémica debido a una disminución en la resistencia vascular sistémica.

Mucho antes de la aparición clínica de la preclampsia, inmunológicamente se lidera una invasión trofoblástica anormal implicada en la formación de la placenta en la que las arterias uterinas espirales sufren un adelgazamiento de las paredes musculares que dan paso a una perfusión mejorada.

Normalmente este proceso se completa las 20 a 22 semanas; por lo tanto, los cambios patológicos deben haber ocurrido en ese momento, antes de la enfermedad clínica se haga evidente. Se puede dar una restricción de crecimiento uterino, fortaleciendo la teoría que la patología vascular precede la manifestación de la enfermedad clínica y que los pacientes se destinan desde el principio del embarazo para el desarrollo de preclampsia.

Hay evidencia que sugiere una tendencia familiar para la preclampsia, porque puede ser heredable por un gen recesivo o un gen materno dominante con 50% de penetrancia. Otros han sugerido una asociación entre la preclampsia y la presencia de una variante del gen de angiotensinogeno T235, así como un papel para la mutación del factor V de Leiden en la fisiopatología de preclampsia.

No todos los casos tienen un componente genético; otros factores predisponentes para el desarrollo de preclampsia incluyen aquellos trastornos caracterizados por enfermedades micro vasculares tales como hipertensión preexistente, enfermedad del colágeno, el síndrome antifosfolípido, y la diabetes, así como las condiciones asociadas con mayor tejido placentario como el embarazo múltiple, mola hidatiforme, y la placenta hidrópica. Además, se ha encontrado que en las mujeres con preclampsia, la actividad simpática aumenta de forma reversible causando vasoconstricción.

Todos estos mecanismos propuestos resultan en pobre perfusión placentaria, y en general se reconoce que el flujo de sangre reducido da como resultado la producción de factores circulantes específicos que desempeñan un papel importante en la patogénesis de la preclampsia.

La preclampsia es una enfermedad exclusiva del embarazo, con la resolución de la enfermedad que ocurre sólo posterior al parto. No se conoce la etiología exacta, pero se ha implicado una lesión endotelial consecuencia de una placentación anormal y liberación de factores antiangiogénicos a la circulación materna.

7.3 Fisiopatología

Recientemente, ciertos trabajos en el tema han identificado un desequilibrio de las proteínas proangiogénicas y antiangiogénicas como un factor clave en la patogénesis de la preclampsia, los cuales se comentan a continuación.

7.3.1) La placenta

Es el órgano central en la patogénesis de preclampsia. La eliminación de la placenta suprime la enfermedad. Además, el feto no es necesario para su desarrollo. Esto se demuestra mejor por el caso de embarazo molar, lo que conlleva un riesgo elevado de preclampsia. El examen patológico de placentas de mujeres con preclampsia severa revela varias anomalías incluyendo infartos, aterosclerosis, trombosis, e inflamación crónica.

Es probable que algunas de las anomalías vistas en la placenta con preclampsia sean consecuencias de la hipertensión y lesión endotelial inducida por la enfermedad. Sin embargo, hay anomalías de desarrollo de la placenta que preceden a las alteraciones maternas.

Durante la placentación normal, el citotrofoblasto derivado de células embrionarias invade la pared del útero materno. Después de la invasión, los citotrofoblastos se encuentran en el músculo liso y capas endoteliales de las arterias deciduales maternas. Esta interacción actúa para inducir la remodelación de estos vasos sanguíneos convirtiéndolos en vasos de alta capacitancia y baja resistencia que proporcionan acceso al oxígeno de la madre y nutrientes para el desarrollo del feto. Como parte de este proceso, el citotrofoblasto adopta un fenotipo endotelial, expresando moléculas de adhesión que clásicamente se encuentran en la superficie de células endoteliales.

En la preclampsia, este proceso es aberrante. La invasión de los citotrofoblastos es incompleta, con células presentes sólo en las capas superficiales de la decidua. Las arterias espirales no pueden ser invadidas o remodeladas, dando como resultado, vasos de alta resistencia, visibles en el examen patológico de placentas preclámpicas.

La hipoxia puede contribuir al desarrollo anormal de la placenta, ya que este fracaso de invasión ha sido reproducible in vitro. Clínicamente, las formas de onda Doppler de las arterias uterinas anormales anuncian el desarrollo de preclampsia, lo que sugiere la disminución de la perfusión placentaria. Esto da lugar a la restricción del crecimiento fetal, oligohidramnios, o muerte fetal intrauterina.

7.3.2) Factores Proangiogenicos y la Homeostasis Vascular

a) Factor de crecimiento vascular endotelial

El VEGF comprende unas glicoproteínas díméricas que participan en el proceso de la vasculogenesis (por el que los nuevos vasos sanguíneos se forman en el embrión) y la angiogenesis (el proceso por el cual los vasos sanguíneos se ramifican para formar nueva vasculatura).

En los seres humanos y otros mamíferos, esta familia de factores de crecimiento incluye VEGF-A y factor de crecimiento placentario (PlGF), entre otros. VEGF-A (denominado como VEGF), fue el primero descubierto y es la proteína principal de esta familia, es un factor proangiogenico que promueve la proliferación y supervivencia de células endoteliales e induce la permeabilidad vascular. El PlGF es un VEGF homólogo liberado por la placenta, que también tiene actividad proangiogenica.

Los receptores presentes en las células endoteliales vasculares son Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2, Flk-1 murino). Mientras que el VEGF se une a ambos receptores: Flt-1 y KDR, los homodímeros del PlGF se unen exclusivamente a Flt-1. El KDR se piensa que es responsable principalmente de la acción del VEGF sobre las células. El VEGF es esencial para la vasculogenesis y angiogenesis del embrión. La ablación de un único alelo resulta en una vasculatura anormal con muerte del embrión al día 10 a 12.

Además de su papel esencial en la placenta, vasculogenesis y la angiogenesis embrionaria, VEGF está implicado en la supervivencia de células endoteliales y homeostasis vascular en los vasos y tejidos maduros. En ratones adultos, VEGF se expresa en células adyacentes a endotelio fenestrado, incluyendo las células epiteliales de los plexos coroideos, los podocitos renales, y hepatocitos. In vitro, el VEGF induce fenestraciones endoteliales, mientras que la inhibición conduce a la patología en muchos de los órganos con endotelio fenestrado, que también se ven afectados en preclampsia.

Específicamente, en el riñón por ejemplo, induce a proteinuria, síndrome nefrótico, endoteliosis, y desaparición de las células endoteliales glomerulares. En el hígado, la inhibición de VEGF conduce a un desarrollo anormal del hígado, con pequeños hepatocitos y vasculatura sinusoidal inmadura en ratones adultos, mientras que la activación del receptor Flt-1 en el hígado por VEGF o PlGF conduce

a la elaboración de factor de crecimiento de los hepatocitos. A nivel del cerebro, la inhibición de la señalización de VEGF lleva a una disminución la perfusión de los plexos coroideos

Los factores de crecimiento del endotelio vascular también parecen tener un efecto vasodilatador directo en la vasculatura sistémica dependiente de óxido nítrico y prostaciclina, lo que sugiere un papel en el control de la presión arterial sistémica. Los efectos secundarios de la inhibición de VEGF en pacientes sometidos a antiangiogénicos en la terapia del cáncer son compatibles con los de los modelos animales, lo que sugiere el papel homeostático de VEGF en la vasculatura madura: hipertensión, proteinuria glomerular daño endotelial, hipotiroidismo, y, en casos raros, el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible.

El PlGF tiene un 53% de homología con VEGF, se expresa en la placenta humana. Sus homodímeros se unen al receptor Flt-1 con alta afinidad. Éste tiene actividad mitogénica débil y ningún efecto sobre la permeabilidad vascular in vitro, pero potencia las acciones de VEGF en células endoteliales cultivadas y permeabilidad vascular in vivo. PlGF actúa al desplazar al VEGF del receptor del Flt-1, permitiendo su unión a un receptor más activo, el receptor KDR. La placenta libera gran cantidad del PlGF desde el segundo trimestre, con un pico de las 29 a 32 semanas, luego decaen. Aún faltan estudios para aclarar su función.

b) Factor de crecimiento transformante Beta

El factor de crecimiento transformante B (TGF) se compone de factores de crecimiento ubicuos con diversas acciones en muchos tipos de células. Se sabe que está implicada en angiogénesis; sin embargo, los mecanismos no han sido elucidados como los de la vía VEGF. Para iniciar la señalización intracelular los TGF-B y otras proteínas de esta familia deben unirse tanto a receptores de tipo I y tipo II en la superficie de la célula. Los ratones con ausencia de los receptores tipo II sufren defectos en la hematopoyesis y vasculogénesis, y mueren al día 10, suponiendo su importancia en el desarrollo vascular.

El Factor de crecimiento transformante B también implica correceptores que actúan para modular su acción. La endoglina es uno de ellos, se expresa en las células endoteliales y sincitiotroblastos de la placenta. Tanto la endoglina humana y las mutaciones del receptor ALK1, en el cual también actúa el TGFβ causan la telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Osler-Weber-Rendu, caracterizada por malformaciones vasculares multisistémicas. Los ratones sin endoglina mueren en el día 10 a 12 con vasculatura anormal y sangrado. Además de estar involucrados en la angiogénesis en la embrionaria, el TGFβ se asocia a funciones en la homeostasis vascular en vasos maduros.

7.3.3) Factores antiangiogénicos y disfunción endotelial en la preclampsia

En 1989, Roberts y Taylor et al avanzaron la hipótesis sobre la liberación de factores circulantes por la placenta como patología de la preclampsia, que conducen a una disfunción endotelial vascular generalizada en la madre. Varias líneas de evidencia siguen apoyando esta comprensión de la enfermedad. La preclampsia implica la vasculatura con endotelio fenestrado.

Los estudios humanos tienen establecido firmemente la presencia de factores liberados por el endotelio a la circulación de las mujeres con preclampsia clínica. Estos incluyen, entre otros, endotelina-1, fibronectina, factor de von Willebrand, trombomodulina, marcadores de estrés oxidativo, y citoquinas inflamatorias. También hay pruebas de la deficiencia de la prostaciclina y óxido nítrico, que son factores vasodilatadores difundidos por la vasculatura sana. Estudios muestran que el suero de mujeres embarazadas con preclampsia induce daño endotelial y disfunción in vitro, y así apoyan la teoría de que existen factores circulantes implicados en la enfermedad.

a) sFlt-1 y PlGF en la patogénesis de preclampsia

La liberación de factores antiangiogénicos por la placenta a la circulación materna es una causa plausible de la disfunción endotelial observada en la preclampsia. La Flt-1 soluble similar a la tirosina quinasa (sFlt-1, también conocida como sVEGFR-1), es una proteína con efecto antiangiogénico, es una forma soluble del receptor de VEGF / PlGF Flt-1, como variante genética. Se identificó en células endoteliales humanas cultivadas y posteriormente se demostró su producción por la placenta así como la liberación a la circulación materna.

sFlt-1 es un potente inhibidor de VEGF y PlGF. Una forma recombinante inhibe la formación de túbulos del endotelio y el efecto vasodilatador de VEGF y PlGF in vitro. Se han identificado varias isoformas y su regulación a la alta en preclampsia. Los datos en animales apoyan el papel causal de sFlt-1 en la patogénesis de la enfermedad materna. Administración de sFlt-1 a ratas embarazadas con el uso de un vector adenoviral induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular. También se han analizado modelos donde la hipoxia uterina eleva la producción de sFlt-1, generando hipertensión y proteinuria. Otro estudio demostró además inducción de plaquetopenia y reducción del peso fetal al nacer.

b) Endoglina Soluble

La sENG es otra proteína antiangiogénica. Se puede combinar con sFlt-1 para inducir características de la preclampsia severa incluyendo la disfunción hepática, la restricción del crecimiento fetal, y

anormalidades de la coagulación. Se identificó un monómero de 65 kDa producido por placentas de mujeres con preclampsia en un nivel de 4 veces mayor en relación con embarazos normales. Otros estudios demostraron que la sEng bloquea la unión del TGF- β a su receptor y bloquea sus efectos vasodilatadores por la regulación a la baja de óxido nítrico sintasa. Además, reduce in vitro la formación de túbulos endoteliales y lleva a un aumento de la permeabilidad capilar en pulmón, hígado y riñón.

Es importante destacar que, cuando las ratas embarazadas fueron inyectadas con ambos sFlt-1 y sEng, se produjo una condición que recuerda a la preclampsia grave desarrollando hipertensión, proteinuria en rango nefrótico, bajo recuento de plaquetas, enzimas hepáticas elevadas, y la reducción del peso fetal. Así, la mayoría, si no todas, las manifestaciones clínicas de preclampsia se puede explicar por las acciones antiangiogénicas de sFlt-1 y sEng sobre el endotelio materno.

Estudios más recientes han demostrado que los ratones inyectados con tanto sFlt-1 y sEng presentan disminución de la perfusión cerebral y trombosis vascular, así como pérdida fenestraciones del endotelio de los plexos coroideos, y edema cerebral. Estos cambios podrían analizarse en pacientes con eclampsia.

Estudios Humanos de sFLT-1, PIGF y sEng en la preclampsia. Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que los niveles en sangre de sFlt-1 y PIGF se alteran en mujeres con preclampsia tanto durante y antes que aparezcan los signos y síntomas clínicos de la enfermedad, consistente con un papel patogénico de estos factores angiogénicos en la preclampsia. El sFlt-1 está presente en concentraciones relativamente altas en el suero de mujeres embarazadas al término pero disminuye a niveles de mujeres no embarazadas a las 48 horas después del parto.

En preclampsia, los niveles de sFlt-1 empiezan a subir al menos 5 semanas antes de la aparición de la enfermedad clínica y permanecen elevados en comparación con mujeres sanas. Los cambios de sFlt1 son más dramáticos en las pacientes que tienen preclampsia de inicio temprano (menos de 37 semanas).

Los niveles de sFlt-1 también se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. En los embarazos afectados por restricción del crecimiento fetal intrauterino severo sin preclampsia, también puede haber una elevación modesta de sFlt-1.

De acuerdo con la fisiopatología sugerida por modelos animales, los niveles de PIGF libres están deprimidos en mujeres con preclampsia. De hecho, los niveles bajos de PIGF en el primer trimestre, antes del aumento de sFlt-1, son un factor de riesgo posterior para preclampsia. PIGF también puede

medirse en la orina de las mujeres destinadas a desarrollar preclampsia, donde los niveles son bajos en comparación con las mujeres embarazadas normotensas a partir de las 25 semanas. El grado de supresión de la orina se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Por el contrario, aunque los niveles circulantes de VEGF libres son bajos en preclampsia, no es útil clínicamente porque la mayoría de los pacientes tienen niveles por debajo del límite de detección.

La relación de sFlt-1 a PIGF es un mejor marcador de preclampsia que cualquier medida por sí sola. Esto implica que existe un desequilibrio de factores antiangiogénicos y proangiogénicos más que el nivel de sFlt-1 o PIGF solos. Los estudios de los niveles sEng en mujeres con y sin preclampsia son consistentes con los estudios en animales, denotando un valor elevado en la patogénesis de la preclampsia severa.

Los niveles en embarazos normales son estables hasta aproximadamente la semana 33 del embarazo, cuando se levantan, alcanzando un máximo al parto. En las mujeres con preclampsia antes de las 37 semanas de gestación, los niveles comienzan a levantarse más temprano, a las 20 semanas de gestación, y su aumento es más pronunciado después de 33 semanas. Las mujeres con preclampsia comenzando después de las 37 semanas de gestación también tienen valores elevados en el tercer trimestre, pero con un aumento más lento, comenzando a las 25 semanas de gestación y un aumento vertiginoso en torno a 33 semanas de gestación.

La combinación de sFlt-1, PIGF, y niveles sEng caracteriza la preclampsia mejor que cualquier valor por sí solo. Los niveles circulantes tanto sEng y sFlt-1 / PIGF son generalmente observados antes del inicio de la preclampsia. Estos valores también se han visto alterados en los casos en que ocurre desprendimiento placentario.

7.3.4) Otros factores contribuyentes en el desarrollo de preclampsia

a) La hipoxia placentaria

El efecto de la hipoxia sobre la expresión de sFlt-1 ha sido un área de investigación activa. In vitro, el cultivo de citotrofoblasto a baja tensión de oxígeno ha demostrado que induce la expresión y liberación de sFlt-1, provocando hipertensión y proteinuria. La sobreexpresión lleva a la expresión de un factor inducible de tipo 1 alfa, el cual lleva a presentar niveles elevados sFlt-1 y sEng. Sin embargo, la hipoxia en los estudios en animales se asocia con una mayor invasión del trofoblasto lo que sugiere que la placentación anormal es el evento primario que conduce a la hipoxia de la placenta, que a su vez pueden liberar factores solubles necesarios para el síndrome materno.

b) Factores Inmunes

Los factores de riesgo para preclampsia relacionados al antígeno paterno sugieren una disfunción inmunológica en la interface feto materna. Sin embargo una paciente con inmunodeficiencia adquirida sin tratamiento rara vez desarrolla preclampsia, mientras que si se trata su incidencia es igual a la población general. La placentación normal requiere una tolerancia inmune al antígeno fetal, el cual se puede alterar en preclampsia, además las placentas en preclampsia demuestran un aumento de células dendríticas e infiltrados macrófagos así como signos de inflamación crónica.

Las células natural killer promueven la angiogénesis y se involucran en la invasión trofoblástica, pueden también contribuir a la placentación anormal. Hay estudio genéticos que las asocian a polimorfismos en receptores de inmunoglobulinas, presentes en estas células, HLA-C (receptores presentes en ligandos en trofoblastos), y la preclampsia. Los mecanismos que involucran el sistema inmune están por estudiarse.

c) Sistema renina-Angiotensina

El embarazo normal se caracteriza por la resistencia a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II. Los niveles de renina, angiotensina y aldosterona aumentan a pesar de disminuir la resistencia vascular sistémica. En la preclampsia o hipertensión gestacional, esta resistencia se embota, lo que resulta en aumento de la sensibilidad a la angiotensina II en comparación con embarazadas normotensas.

El hecho de que los niveles circulantes de auto anticuerpos de la angiotensina AT1 están elevados, puede explicar la hipersensibilidad a los efectos de la angiotensina en la preclampsia. Cuando se inyectan en ratones embarazadas, estos auto anticuerpos pueden conducir a hipertensión, proteinuria, daño endotelial glomerular, y niveles elevados de sFlt-1 y sEng y por tanto pueden contribuir a la patogénesis de la preclampsia. Debido a que en algunas mujeres con antecedentes de preclampsia los auto anticuerpos están elevados, también se han asociado a hipertensión posterior en la vida.

d) Alteraciones en enzimas placentarias

Recientes estudios genéticos sobre la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) se ha implicado en la patología de preclampsia. Esta enzima lleva a la deficiencia de 2-metoxiestradiol, un inhibidor del factor inducible de hipoxia-1 que actúa como un mediador de la respuesta celular a la hipoxia. La deficiencia de COMT lleva al desarrollo de hipoxia placentaria, hipertensión, proteinuria y elevación de sFlt-1. La deficiencia de 2-metoxiestradiol también se demuestra en la preclampsia, por lo que la

expresión disminuida de la COMT o deficiencia de 2-metoxiestradiol se comparan a elevaciones de sFlt-1.

e) El estrés oxidativo

En la preclampsia, el estrés oxidativo es demostrable tanto en la placenta y en la circulación. La placenta produce mayores cantidades de superóxido y tienen menos capacidad antioxidante que las placentas normales. Las placentas en preclampsia muestran oxidación de partículas de proteína y lipoproteínas. Los niveles en sangre de antioxidantes también se presentan disminuidos en estos casos. Sin embargo, ensayos controlados aleatorios no mostraron un efecto de antioxidantes como la vitamina C y la vitamina E sobre el riesgo de preclampsia.

El desprendimiento de restos de placenta también ha causado estrés oxidativo llevando a disfunción endotelial. La isquemia uteroplacentaria puede inducir a que micro partículas de la placenta entren en la circulación materna, las cuales pueden conducir a la inflamación y el daño vascular. En consonancia con esto, las mujeres con preclampsia tienen niveles elevados circulantes de estas micro partículas las cuales han demostrado estar asociadas con sFlt-1 en la circulación materna y por lo tanto puede ser una fuente adicional de sFlt-1 en preclampsia.

Cada uno de estos factores puede tener un papel en la regulación y liberación de factores antiangiogénicos en la circulación materna, pero ninguno ha demostrado ser el principal responsable. Alternativamente, el desequilibrio en proteínas angiogénicas puede ser la alteración primaria porque los factores angiogénicos están íntimamente involucrados en desarrollo de la placenta. La regulación de la expresión de estas proteínas en la placenta es un área de investigación activa.

7.4 Patología Multiorgánica

7.4.1 Cardiopulmonar

En la preclampsia existe un aumento de la resistencia vascular sistémica y un decremento patológico de la hipervolemia. La reducción en el volumen plasmático y la hemoconcentración son puntos clave y proporcionales a la severidad del caso. Las pacientes presentan una función ventricular izquierda hiperdinámica, resistencia vascular sistémica elevada, presión capilar pulmonar elevada y baja presión venosa central. Hay aumento de la presión de llenado izquierda, aumento del volumen de carga del ventrículo izquierdo.

La morbilidad cardiovascular en estas pacientes incluye: edema pulmonar, lesión pulmonar aguda, distres respiratorio que requiera asistencia en ventilación, infarto del miocardio y arresto cardiopulmonar. El edema pulmonar es la complicación más común de la preclampsia. Ocurre una disminución de la presión oncótica aumenta la presión hidrostática y cambia la permeabilidad capilar, lo que lleva a extravasación de fluidos del compartimento intravascular. Factores predisponentes son: edad avanzada, multiparidad e hipertensión crónica. La preclampsia complicada con síndrome de HELLP puede progresar a distres respiratorio con una 25 a 50% de mortalidad.

Los infartos ocurren en menos del 1% de los embarazos. Ocurre un espasmo coronario en ausencia de factores de riesgo para enfermedad cardíaca isquémica. Se han asociado valores altos de troponina I en pacientes con preclampsia, son embargo esto no ha sido reproducible. La cardiomiopatía periparto es otra de las complicaciones descritas, en hasta un 70% de las pacientes con preclampsia.

7.4.2 Renal

En la preclampsia ocurre una disminución de la tasa de filtrado glomerular y el flujo plasmático renal. El nitrógeno ureico y la creatinina conservan valores similares previos al embarazo. También disminuye la fracción de filtración en el último trimestre del embarazo. El sedimento urinario presenta pocos leucocitos, eritrocitos o cilindros celulares. Con grados mayores de proteinuria hay cilindros hialinos.

La proteinuria no es selectiva, permitiendo el paso de proteínas de alto peso molecular como proteínas tubulares y albumina. Baja el aclaramiento del ácido úrico, cuyo valor correlaciona con la severidad del cuadro, cambios renales patológicos y muerte fetal. También ocurre una disminución en la excreción de calcio, con hipocalciuria, reducción de niveles plasmáticos de dihidroxivitamina D y aumento de la hormona paratiroidea.

En términos de patología la preclampsia se asocia a endoteliosis glomerular. Se observan capilares delgados, alargados, que impresionan exangües. No se acompaña de trombosis capilar ni hay depósitos de fibrina y los valores de complemento son normales. Se conservan los podocitos pero se pierde el endotelio fenestrado y las células endoteliales se ven hinchadas y separadas de su membrana basal. En un 50% de los casos se aprecia una glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Se ha cuestionado la especificidad de la endoteliosis, ya que se ha visto en embarazos con hipertensión sin proteinuria y aun en embarazos normales, asociándolo a casos severos. Los cambios renales resuelven a las 8 semanas postparto, así como la hipertensión y la proteinuria.

El podocito

Reportes previos anotan la preservación del podocito, aunque se ha demostrado su afectación. El podocito es una célula epitelial visceral especializada que se alinea con la membrana basal glomerular. Ayuda a restringir la pérdida de proteínas por un complejo diafragmático. Junto con la membrana basal y el endotelio fenestrado forman la barrera de filtración glomerular. La delección de un alelo del VEGF en el podocito, lleva al desarrollo de hallazgos patológicos renales en preclampsia. Otro estudio demostró que existe una regulación a la baja de proteínas específicas como la nefrina y la sinaptopodina en casos severos.

Clínicamente, la podocituria también ha sido un hallazgo patológico, sin embargo un estudio en 56 mujeres demostró una sensibilidad y especificidad del 39% y 79% respectivamente. Por lo que puede ser útil pero no específica.

Un estudio reciente demostró que al menos el 50% de las pacientes con preclampsia severa desarrollaran enfermedad terminal que requieran diálisis en países con alta prevalencia como la India. Un 7–29% de las pacientes no recuperan función. En general existe un riesgo 4-5 veces mayor de padecer una enfermedad renal terminal en los próximos 35 años. Sin embargo, la preclampsia se ha asociado a establecimiento de la enfermedad más que la progresión de una condición preexistente. Por ejemplo, 5 a 10 años después de una preclampsia hay 4 veces más riesgo de presentar microalbuminuria. Por tanto se recomienda dar seguimiento a estas pacientes, y repetir la proteinuria a las 6 semanas postparto y en caso de no resolver, referir a un nefrólogo.

7.4.3 Sistema nervioso central

Las complicaciones más comunes se deben a hemorragia cerebral, edema, microangiopatía trombotica y vasoconstricción cerebral. Esto resultara en convulsiones, cefalea, visión borrosa, escotomas, ceguera cortical. La etiología de las convulsiones esta poco clara sin embargo se ha implicado los factores sFlt-1 y sEng. Las convulsiones son de grand mal y asociadas a peor pronóstico si ocurren antes de las 32 semanas. No se correlaciona al grado de hipertensión ni de proteinuria. Se ha visto mayor incidencia de eclampsia postparto incluso hasta 24 días después.

7.5 Reconocimiento temprano

Los estudios se centran en buscar un estudio de tamizaje único que pueda predecir el desarrollo de preclampsia antes que aparezcan los signos clínicos. Muchos estudios han querido valorar los cambios en factores angiogenicos como PIGF, sFlt-1, o sEng. Los cambios en PIGF se ven desde el

primer trimestre, mientras que cambios en sFlt-1 y sEng en el segundo trimestre. El PIGF *urinario* esta disminuido en el segundo trimestre. El índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el primer y segundo trimestre ha sido un buen predictor. Al combinar estos tres biomarcadores dentro de un único índice angiogenico o con el Doppler uterino han sido mejores predictores que por sí solos. La Organización Mundial de la Salud realizo un estudio con más de 12,000 mujeres de los 4 continentes en el uso d biomarcadores para preclampsia.

La Proteína Placentaria-13 (PP-13), la cual es una proteína especifica involucrada en implantación normal y desarrollo vascular de la placenta ha emergido como un nuevo biomarcadores. Sus niveles séricos bajos en el primer trimestre se han asociado a preclampsia. La combinación con el Doppler uterino es un mejor predictor.

7.6 Prevención de la preclampsia

a) Diuréticos

Se ha cuestionado la retención de sodio como el responsable del edema y la hipertensión. Sin embargo, hoy día se sabe que en la preclampsia el volumen plasmático esta disminuido y hay tendencia a la hemoconcentración, por lo que los diuréticos exacerbaban la hipovolemia lo cual estimularía el sistema renina angiotensina y empeorarían la hipertensión, por lo que no se recomiendan.

b) Suplementos de Calcio

Reportes de hipo calciuria, aumento de la sensibilidad a la angiotensina II, y reducción de los niveles de dihidroxivitamina D en pacientes con preclampsia ha llevado a estudios de suplementación de calcio. Un gran estudio randomizado de la OMS en 2006 con 8325 mujeres antes de las 20 semanas de embarazo con 1.5 g de calcio por día o placebo arrojó que no hubo prevención en la preclampsia, sin embargo hubo reducción de complicaciones como severidad, mortalidad fetal y morbilidad materna.

Otro estudio llamado Calcium for Preeclampsia Prevention mostro que la toma de 2 g de calcio por día no tenía un impacto en la incidencia de preclampsia ni en sus complicaciones. La diferencia está que en el primer estudio analizaron mujeres con una baja ingesta de calcio (600 mg/d) y en el segundo mujeres con una ingesta promedio (1000 mg/d). Un estudio más reciente con 524 primigestas sanas con baja ingesta (313 mg/d) demostró una menor incidencia en preclampsia y parto pretermino. Se cree que puede haber algún beneficio en mujeres con baja ingesta.

c) Aspirina

Como la preclampsia se ha asociado a vaso espasmo y activación del sistema de anticoagulación se cree que la aspirina a dosis baja es beneficiosa. Inhibe al tromboxano A2 con poco efecto en la producción de prostaciclina disminuyendo el vaso espasmo y anomalías de coagulación. En estudios de 1980s y 1990s, se demostró reducciones en la incidencia de hipertensión gestacional y preclampsia. Sin embargo, por el número pequeño de pacientes no ha sido concluyente.

Un estudio no demostró beneficio en caso de restricción pero sí en pacientes con riesgo de preclampsia temprana. Otro estudio mayor con 32,217 mujeres demostró que la aspirina tiene beneficio pequeño a moderado en prevención primaria, aunque el número de pacientes a tratar debe ser grande.

Debido a la alta prevalencia de lesiones tromboticas en pacientes con preclampsia severa se cree que la profilaxis antitrombotica puede ayudar a prevenir en casos de alto riesgo de recurrencia. Sin embargo faltan estudios, solo que la combinación de heparinas y aspirina bajo la incidencia de preclampsia 3% comparado a 30% con solo uso de aspirina. La recomendación actual es iniciarla antes de las 16 semanas.

d) Vitaminas C y E

Una de las causas de disfunción endotelial es la pobre perfusión placentaria la cual inicia desde la liberación de factores inductores de estrés oxidativo. Un estudio randomizado reciente de Cochrane no mostro diferencia en las tasas de preclampsia o eventos adversos neonatales en el grupo tratado versus grupo con placebo. Un estudio multicentrico con 2400 pacientes mostro un aumento de productos con bajo peso al nacer. Por lo anterior, no se recomiendan.

7.7 Recurrencia

En el primer embarazo el riesgo de preclampsia es del 4.1% el cual baja a 1,7% en el embarazo posterior. Con el antecedente de preclampsia en embarazo previo el riesgo es del 14% y asciende aproximadamente al doble en caso de dos embarazos previos afectados, es decir 32%.

7.8 Bibliografia

Noori, Muna et al. Prospective Study of Placental Angiogenic Factors and Maternal Vascular Function Before and After Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Circulation*. 2010;122:478-487.

Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. Rana, Sarosh. *Circulation*. 2012;125:911-919.

James, Alexander. Wilson, Karen. Hypertensive Emergencies of Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 40 (2013) 89–101.

Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists'. Task Force on Hypertension in Pregnancy. ACOG vol 122, no. 5, Noviembre 2013.

Jim, Belinda. Sharma, Shuchita. Kebede ,Tewabe. Acharya , Anjali. Hypertension in Pregnancy. A Comprehensive Update. *Cardiology in Review* 2010;18: 178–189.

Frishman, William. Schlocker, Stacy. Tejani, Nergesh. Pathophysiology and Medical Management of Systemic Hypertension in Pregnancy. *Cardiology in Review* 2005;13: 274–284

Powe, Camille. Levine, Richard. Karumanchi, Ananth. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium. The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011;123:2856-2869.

Assuncao Salustiano, Eugenia et al. Maternal Serum Hormonal Factors in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Obstetrical and Gynecological Survey*. Volumen 68, Num 2, 2013

Pre-eclampsia and the risk of kidney disease. *Lancet*. Mayo 31, 2013

Scazzocchio, Elena. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:203

Roberge, Stéphanie. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol* 2012

Hernandez-Diaz, Sonia. Toh, Sengwee Toh, Crattingius, Sven. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b2255

Tema VIII: Cáncer de Mama en Embarazo

8.1 Introducción

El cáncer de mama asociado al embarazo (por sus siglas en inglés: PABC) se define como aquel cáncer que ocurre durante el embarazo, lactancia o un año después del parto. El manejo es difícil en ciertos casos, ya que la mama sufre cambios fisiológicos múltiples durante el embarazo, haciendo que el diagnóstico y seguimiento de una masa sean clínicamente difíciles. El estadiaje no debe afectar el desarrollo fetal, debe ser efectivo, y finalmente, el manejo debe considerar los efectos de la terapia en ambos: madre y feto, así como el momento óptimo para el nacimiento del bebé con una adecuada madurez pulmonar.

Los estudios recientes han demostrado que la paciente embarazada con cáncer de mama puede recibir un tratamiento adecuado con un manejo multidisciplinario que incluya: oncólogo médico y quirúrgico, radioterapeuta, radiólogos y especialista en medicina materno fetal. La terminación temprana del embarazo no mejora el pronóstico del PABC y se considera que las decisiones se deben tomar con base en el deseo de la madre y su feto en desarrollo. La meta de la terapia es maximizar el potencial de curación, minimizando los riesgos para el feto.

8.2 Epidemiología

Después del cáncer de cérvix, el cáncer de mama es el segundo más común en el embarazo. Un primer embarazo a la edad de 30 años, o mayor son factores de riesgo conocidos, tomando en cuenta que hoy en día más mujeres retrasan su maternidad, por lo que su incidencia ha aumentado. Hay una variación geográfica considerable. Se ha reportado una incidencia del 0.2% al 3.8% de los cáncer diagnosticados en menores de 50 años. Alternativamente el 10% a 20% de los diagnosticados en mujeres menores de 30 años se asocian a embarazo o postparto. La base de datos del programa: The Surveillance Epidemiology and End Results estima que el cáncer de mama en menores de 44 años es de 215.8 por 100,000 mujeres.

Este mismo estudio determinó que la edad promedio es de 61 años, con un 0% diagnosticados en mujeres menores de 20 años, 1.8% de casos entre los 20 y 34 años, 3.4% entre los 35 y 54 años y 65.8% en mujeres mayores de 55 años. Las mujeres jóvenes en la primera década después de la adolescencia, pueden presentar alteraciones asociadas a un desbalance hormonal o el desarrollo de fibroadenomas. Las neoplasia en mujeres jóvenes son en su mayoría no epiteliales y los epiteliales predominan después de los 25 años.

En Estados Unidos menos de un 4% ocurren durante el embarazo o lactancia, pero en mujeres menores de 40 años, la incidencia es del 15%. El cáncer de mama complica 1 de 3000 a 10 000 pacientes en países como Nigeria. El PABC comprende el 26% de las neoplasias en mujeres menores de 50 años.

8.3 Factores de riesgo

8.3.1 Edad

La edad es el factor de riesgo más importante, ya que la incidencia aumenta con ésta. El riesgo en la vida es de un 12%. Las pacientes con familiares de primer grado con antecedente de cáncer también tienen riesgo elevado.

8.3.2 Oncogenes

La presencia de mutaciones del BRCA identificados desde 1990s, dan un riesgo aumentado para cáncer de mama y ovario. Sin embargo, menos del 10% se asocian a mutaciones del BRCA1 o 2. Éstos genes se heredan de forma autosómica dominante como genes supresores tumorales. El BRCA1 está localizado en el cromosoma 17q21 y el BRCA2 en el 13q12-13.

El BRCA1 es un gen supresor tumoral que promueve la diferenciación y contrarresta la proliferación. Cuando la función del BRCA1 es normal, los niveles de ésta proteína aumentan en el tejido mamario durante períodos de proliferación ductal, como la pubertad y el embarazo. Se cree que esta función aumentada induce diferenciación y previene oncogénesis.

El epitelio glandular que forma el ducto responde a hormonas producidas durante el ciclo menstrual, embarazo o lactancia. En la primera parte del embarazo, hay una rápida proliferación epitelial. En la segunda etapa, los ductos se diferencian en unidades secretoras. La expresión del RNAm del BRCA1 en la mama es epitelio específico, siendo mayor en la pubertad en los ductos terminales, lo que consiste en células epiteliales de rápida división y poco diferenciadas, y durante el embarazo en alveolos de rápido crecimiento. La regresión glandular ocurre rápidamente al suspender lactancia por apoptosis.

La expresión del RNAm del BRCA1 es mayor en el tejido mamario de animales después de la apoptosis post lactación que en la glándula mamaria de animales sin crías. El epitelio de la mama de una mujer que ha parido es más diferenciado y con una menor tasa de proliferación que en una mujer

sin hijos. En modelos animales, el tejido mamario es más propenso a carcinogénesis durante la rápida proliferación epitelial mientras que la diferenciación es inversamente relacionada a carcinogénesis.

La expresión del BRCA2 está regulada a la alta durante períodos de proliferación mamaria. La observación que la expresión del RNAm del BRCA1 y BRCA2 se induce durante períodos de crecimiento rápido los implica la regulación a la alta de ambos en la respuesta a la proliferación epitelial, como un mecanismo protector ante la carcinogénesis. Esto protege en el embarazo temprano y la multiparidad ante el desarrollo del cáncer cuando su función está intacta.

La proteína BRCA1 se involucra en la regulación de la respuesta celular al estrógeno. El BRCA1 y su promotor tienen un sitio de unión para el receptor hormonal. Durante el período menstrual o embarazo, los niveles de la proteína del BRCA 1 aumentan para contrarrestar la proliferación inducida por hormonas. La mutación lleva a una falla en el aumento de esta proteína en respuesta al estímulo hormonal. Ha habido reportes que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer de mama en mujeres con las mutaciones por esta razón hormonal. Aún faltan estudios para determinar si el embarazo es un factor de riesgo para el cáncer de mama en portadoras de éstas mutaciones, sin embargo, se debe recalcar en no aconsejar el embarazo como un protector par cáncer temprano.

Aproximadamente 1 de 40 judíos Ashkenazi llevan la mutación. Aquellos tumores asociados al BRCA1 son pobremente diferenciados, de alto grado, ductal invasivos y triple negativos para receptores de estrógenos, progesterona y Her2/Neu. Los asociados al BRCA2 son bien diferenciados, con receptores de estrógenos positivos. Las mujeres con mutaciones BRCA1 o 2 tienen un riesgo en la vida del 87% de desarrollar cáncer. Medidas preventivas incluyen el tamizaje con RMN, MMG, quimio prevención y cirugía profiláctica. Estas mutaciones abarcan la mitad de los cánceres hereditarios.

Otras mutaciones asociadas comprenden la p53 relacionada al síndrome de Li-Fraumeni y las mutaciones CHEK2 y PTEN asociadas al síndrome de Cowden, las cuales aumentan el riesgo hasta 24 veces. El síndrome de Li-Fraumeni es autosómico dominante asociado también a tumores cerebrales, sarcomas, leucemia y cáncer de pulmón. El síndrome de Peutz-Jeghers también se asocia a cáncer de mama y pólipos hamartomatosos en el intestino delgado y máculas pigmentadas en la mucosa oral. El síndrome de Cowden es autosómico dominante asociado también a pólipos hamartomatosos y aumento de riesgo de cáncer de mama, tiroides, colon y endometrio.

Existen modelos clínicos predictores de riesgo: Gail y Claus. El modelo de Gail predice el riesgo a 5 años comparado con una población de la misma edad y el riesgo a lo largo de la vida del cáncer. Un

riesgo alto se define como un 1.67% o mayor a 5 años. Incluye factores como: edad de menarca, edad al primer parto, número de parientes de primer grado con cáncer y número de biopsias tempranas con hallazgos atípicos.

Este modelo tiene varias limitaciones ya que no toma en cuenta la historia familiar más allá del primer grado, y no predice el riesgo en caso de carcinoma invasor, enfermedad in situ o susceptibilidad genética. Tampoco se consideran: edad de presentación, enfermedad bilateral e historia de cáncer de ovario. Tampoco estima riesgo en afroamericanos y no está validado para razas diferentes a la Caucásica. El modelo de Claus calcula el riesgo pero sí considera la edad de inicio de cáncer y la historia familiar ampliada. Calcula el riesgo por 10 años e incluye a familiares de primer y segundo grado en línea materna o paterna y edad a la estos parientes se diagnosticaron.

8.3.3 Hormonas

Los factores hormonales también contribuyen al cáncer, principalmente los relacionados a la exposición de estrógenos como la edad temprana de la menarca, menopausia tardía y edad avanzada al primer embarazo. La nuliparidad aumenta el riesgo un 30% y las mujeres que retrasan su maternidad hasta los 30 años, tienen dos veces más riesgo en relación a quienes fueron madres antes de los 20 años.

También existe mayor riesgo postparto después de los 35 años como edad del primer parto. La lactancia materna es un factor protector y el beneficio se asocia a la mayor duración de ésta. Como se demostró en el estudio WHI, el uso de terapia de reemplazo hormonal es un riesgo confirmado hasta en un 24%, en las combinaciones de estrógenos y progesterona, siendo menos en las pacientes solo con régimen de estrógenos, por ejemplo, después de una histerectomía.

No hay evidencia que los anticonceptivos orales aumenten el riesgo. Un estudio con 9000 mujeres entre los 35 a 64 años, de las cuales la mitad tenían cáncer de mama, fueron consumidoras de anticonceptivos. El riesgo relativo fue de 1.0 (95% IC) en consumidoras actuales versus 0.9 (95% IC) en mujeres con el antecedente de consumo. Ni la raza ni la historia familiar se consideraron riesgo con el uso de ACO.

8.3.4 Radiación

La radiación es otro factor de riesgo conocido. Las mujeres tratadas por linfoma de Hodgkin y las que sufrieron en Japón en la Segunda Guerra Mundial han sido más susceptibles a una edad temprana. El riesgo empieza 8 años después de la radiación y persiste más de 25 años. La exposición a

radiación durante la adolescencia empeora el riesgo por la mayor susceptibilidad de los ductos terminales y los efectos de los carcinógenos en el tejido en desarrollo.

8.3.5 Estilo de vida

Los factores de riesgo modificables son: obesidad, ingesta de grasa y alcohol. La ganancia de peso durante la edad adulta aumenta el riesgo en la postmenopausia. Los estrógenos endógenos en la postmenopausia se encuentra en el tejido graso secundario a la aromatización de andrógenos adrenales lo que traduce que las mujeres obesas tendrán mayor riesgo.

Un estudio halló que las mujeres que ganan 55 libras o más después de los 18 años tienen un 55% de riesgo mayor de cáncer comparado con aquellas que mantienen su peso. Ganar 22 libras o más después de la menopausia se asocia a un riesgo del 82%, mientras que perder 22 libras después de la menopausia ayuda a bajar la incidencia. El ejercicio tiene un efecto protector, principalmente la regularidad más que la intensidad.

Un estudio del 2007 demostró que el alcohol aumenta el riesgo por su asociación con la producción de andrógenos y estrógenos. Un meta-análisis demostró que el equivalente a 2 tragos por día o 24 g, aumenta el riesgo hasta 21%. Aún un consumo moderado, 3 a 14 tragos por semana, aumenta el riesgo. El papel del tabaco aún es controversial.

8.3.6 Antecedente de patología mamaria

El cáncer también se asocia al antecedente de patología mamaria. Las lesiones no proliferativas no tienen efecto. Las lesiones proliferativas sin atipia se asocian a menor riesgo (1.5 a 2 veces lo normal). Las lesiones proliferativas con atipia (hiperplasia ductal y lobular atípica) se asocian con un riesgo 4 a 5 veces mayor. No hay relación con los cambios fibroquísticos sin proliferación. Las mujeres con tejido mamario denso en la mamografía tienen mayor riesgo dada la menor habilidad de detectar lesiones en la mamografía.

Las mujeres con una historia previa de cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar otro cáncer primario de mama. Aquellas diagnosticadas antes de los 40 años y las mujeres jóvenes tienen 3 veces más riesgo de cualquier otro cáncer y 4.5 veces mayor riesgo de un segundo cáncer primario de mama.

Las mujeres con una historia personal de cáncer de ovario o endometrio y un diagnóstico previo de cáncer in situ tienen mayor riesgo de cáncer invasor de mama.

8.4 Tamizaje

Se recomiendan realizar la mamografía a los 40 años aunque hay una gran incidencia de biopsias benignas asociadas. Se acepta que el uso de la mamografía y tamizaje cada 12 a 18 meses, logra reducir la mortalidad en pacientes jóvenes en relación a mayores de 50 años. Los carcinomas en menores de 50 años son más agresivos, con una fase preclínica de detección menor, por lo que algunos apoyan su menor intervalo de tamizaje. No hay edad para discontinuar la mamografía.

En cuanto al examen clínico y el autoexamen son métodos de tamizaje enfocados en la detección de masas palpables. No hay evidencia que disminuya la mortalidad. Un análisis Cochrane en 2003 comparó pacientes con autoexamen y aquellas sin intervención: con casi el doble de biopsias innecesarias en el primer grupo. La Sociedad Americana de Cáncer recomienda examen clínico cada 3 años entre los 29 a 39 años y anual a los 40 años.

8.5 Clínica

La presentación clínica más común es la presencia de una masa indolora. Por lo tanto, el examen de mamas se debe realizar en la primera cita prenatal, ya que éste es el momento en que los cambios fisiológicos son menores. Conforme el embarazo avanza este examen será menos confiable, sin embargo las revisiones deben continuar.

En una mujer no embarazada la descarga sanguinolenta por el pezón puede ser sugestiva de malignidad, aunque en el embarazo se puede explicar por proliferación lóbulo alveolar y formación de capilares. Se sugiere que si no hay masa palpable y la citología es negativa, es posible dar seguimiento a la paciente embarazada cada mes sin necesidad de biopsia a menos que la descarga persista, aparezca una masa o la citología sea sospechosa o positiva. En ese caso se debe extirpar el ducto mayor y biopsiar.

Los cánceres inflamatorios presentan eritema, calor, induración, con o sin piel de naranja, por unos tres meses o menos. Esta apariencia inflamatoria se debe a embolización de los linfáticos de la dermis. Se ha reportado que este tipo es más común en el embarazo. Se ha confundido el diagnóstico como mastitis o absceso. La biopsia de todos los abscesos en lactancia al momento de la incisión y drenaje para excluir cáncer inflamatorio, es un procedimiento mandatorio. En el 30% de las biopsias sospechosas por neoplasia se han reportado abscesos o mastitis.

Cuando una mujer embarazada presenta un adenocarcinoma metastásico, se debe sospechar de un tumor primario de mama. Esto principalmente si además hay adenopatía axilar. Actualmente la RMN es una gran herramienta diagnóstica en casos de búsqueda de una neoplasia primaria en mama.

8.6 Diagnóstico

Los estudios de imágenes son necesarios junto al examen físico en casos de masa palpable. La mamografía es la elección fuera del embarazo, sin embargo, en embarazo y lactancia con lesión palpable, se prefiere el ultrasonido ya que puede diferenciar de una masa sólida a una quística en el 97% de los casos. Sin embargo, tiene sus limitaciones: por ejemplo, en un estudio, dos de cuatro casos de cáncer fueron de apariencia benigna al ultrasonido.

Se recomienda diferir el ultrasonido hasta discontinuar la lactancia. En aquellas pacientes mayores de 40 años, es preferible retomar la mamografía y la paciente debe dar de mamar y sacar la leche antes del estudio.

El embarazo no es una contraindicación para la mamografía. Se cree que el estudio no es tan útil en el embarazo por el aumento en la densidad del parénquima y la pérdida del tejido graso contrastante. Sin embargo, la mamografía puede mostrar micro calcificaciones en más de la mitad de las neoplasias de mama. La exposición a la radiación en fetos de menos de 2 semanas o más de 15 semanas no produce malformaciones. Con las nuevas tecnologías y la protección abdominal el embrión recibe menos de 0.5 mGy. Un feto se expone a 1 mGy de forma natural durante el embarazo, aunque es aconsejable evitar radiaciones innecesarias en el embarazo.

La RMN es una técnica prometedora, y las imágenes multiplanares mejoran la eficacia diagnóstica, sin embargo, la experiencia en el embarazo es limitada. Tiene alta sensibilidad pero baja especificidad. La seguridad de la misma no ha sido probada. El Gadolinio cruza la placenta, causa malformaciones fetales en ratas y es categoría C por lo que se debe usar sólo si el beneficio supera el riesgo. Si ésta está recomendada en el embarazo se sugiere posponer el estudio después del primer trimestre.

La biopsia excisional con anestesia local es la elección para evaluar lesiones palpables en embarazo. Otra opción es la biopsia con aguja gruesa. La eficacia es similar a las pacientes no embarazadas. Aunque las complicaciones son mayores por mayor sangrado debido a la vascularidad aumentada. De igual forma, la leche es un medio de cultivo, los abscesos y formación de fistulas de leche pueden ocurrir en la lactancia. Se ha recomendado suspender la lactancia antes de una biopsia.

8.7 Patología

La distribución de los tipos histológicos en pacientes embarazadas o en lactancia es similar a su contraparte de la misma edad fuera del embarazo. Series han reportado una dominancia del carcinoma escirroso hasta en un 70% de los casos, sin embargo, no ha sido reproducible. La invasión vascular es más común.

Múltiples estudio sugieren que en el embarazo es más probable que los tumores sean de mayor tamaño, pobremente diferenciados, con ganglios positivos y metástasis distantes. Son en menor cantidad positivos para receptores de estrógenos, sin embargo los estudio que se utilizaron no reflejan la realidad debido a la competencia del ligando con los estrógenos endógenos y progestinas. Otros no demuestran diferencia y otros reportan sobre expresión del Her-2/neu. Otro autor determinó la alta proporción de aneuploidía, lo cual se ha asociada a mal pronóstico en tumores con nódulos negativos fuera del embarazo.

La mayoría en embarazo es carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado. Muchos estudios han reportado receptores de estrógenos y progesterona de aproximadamente 25% versus un 55% a 60% en no embarazadas pre menopáusicas. Se cree que los altos niveles circulantes de estrógenos y progesterona en el embarazo regulan a la baja los receptores.

El Her/2neu es una tirosina quinasa que pertenece a la familia del factor de crecimiento epidérmico, y aproximadamente 20% a 25% de los tumores de mama tienen amplificación de este gen resultando en la sobre expresión de esta proteína la cual se detecta por inmunohistoquímica. Los tumores que sobre expresan Her2 son típicamente más agresivos y con peor pronóstico. Se encuentran con más frecuencia en el embarazo, con datos entre 28% y 58%. También hay mayor incidencia en estas pacientes de cáncer inflamatorio con 2.5 veces más metástasis distantes al diagnóstico.

8.8 Estadíaje

El tumor, nódulos y estadíaje de metástasis del American Joint Committee on Cancer es apropiado para mujeres embarazadas con cáncer de mama. Generalmente presentan un estadio avanzado por el retraso en el diagnóstico. Las pacientes con PABC que sean asintomáticas y con nódulos clínicamente negativos no requieren mayor estadíaje para detectar metástasis distantes. Las pacientes con síntomas y tumores mayores (lesiones T3 y T4 con nódulos palpables) requieren una evaluación completa.

Los nódulos linfáticos palpables se deben estudiar por biopsia con aguja fina. Con ganglios no palpables, se puede hacer biopsia del ganglio en centinela. El cáncer de mama metastásico llega a órganos distantes como hueso, hígado, pulmón y ganglios. Por tanto, independientemente del embarazo, es necesaria una tomografía para el estadiaje, aunque se evita en el embarazo. La radiografía se puede realizar con protección abdominal. Si se requieren más estudios se realiza RMN sin Gadolinio el cual es categoría B, pero su seguridad no se ha establecido en el embarazo. Aunque menos sensible que el TC, el ultrasonido de abdomen es seguro para evaluar metástasis hepática.

Para estudios óseos, un scanner de baja dosis o RMN lumbar o torácica sin contraste están recomendados. Éstos exponen al feto a 0.08 rad (versus 0.19 rad con el scanner convencional) .En caso de realizarlo, se requiere previamente buena hidratación. Radiografías planas de los huesos sintomáticos se puede usar para determinar metástasis. Cualquier lesión sospechosa se debe biopsiar. Si se requiere RMN del cerebro debe realizarse sin contraste.

8.9 Tratamiento

El cáncer de mama que ocurre en el postparto se trata de la misma forma que si ocurre fuera del embarazo. La lactancia se suspende en pacientes que reciben terapia sistémica. La meta del tratamiento es dar el mejor tratamiento curativo con el mínimo o no daño al feto, maximizar la edad gestacional y asegurar un parto seguro. La terminación del embarazo se debe discutir al diagnóstico temprano del PABC, sin embargo, ésta medida no ha demostrado mejorar el pronóstico del cáncer.

8.9.1) Tratamiento loco-regional

La cirugía es el tratamiento definitivo para el cáncer de mama localizado. La cirugía y el uso de anestesia general son seguros en cualquier trimestre del embarazo. La mastectomía y la terapia conservadora seguida de radiación son las dos opciones para la cirugía definitiva. La mastectomía elimina la necesidad de radiación y por ende los riesgos para el feto. Si la enfermedad se diagnostica en el segundo o tercer trimestre, se puede realizar lumpectomía con el plan de irradiar, después del parto. Si se desea, la reconstrucción mamaria se realiza después del parto.

El estadiaje de la axila es un aspecto importante ya que el estado de los nódulos afecta la terapia loco-regional y la elección de terapia adyuvante. El estándar para el estadiaje fuera del embarazo es la biopsia del ganglio centinela, aunque se cree seguro durante el embarazo, aún está en estudio. Los tintes como el isosulfan azul no se deben usar por el riesgo de anafilaxia y pérdida fetal.

En resumen, la mastectomía con disección axilar es el estándar para estadios tempranos, operables, diagnosticados en primer o segundo trimestre. La cirugía conservadora con lumpectomía y disección axilar es una opción para casos en que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre cuando la radiación se puede retrasar en el postparto. El tipo de cirugía y el momento deben contemplar la necesidad de quimioterapia adyuvante y radiación, evitando retrasos de más de 6 meses del momento de cirugía definitiva al inicio de la radiación adyuvante. La radiación mejora el control local y la sobrevida.

El riesgo de teratogenicidad con la radiación, inducción de malignidades en la infancia, desórdenes hematológicos, contraindican su uso en el embarazo. El riesgo de neoplasia es de 6.57 casos por 10,000 niños por rad, por año. La dosis típica es de 45 a 60Gy, lo que puede exponer a 3.9 a 15 rad en el primer trimestre hasta 200 rad en el tercero.

8.9.2) Terapia sistémica

Las mujeres con PABC son candidatas a quimioterapia sistémica conforme avanza el estadio y presentan tumores con receptores estrogénicos negativos, consistente con las guías de manejo así como en casos fuera del embarazo. Con tumor local avanzado (T3 o nódulo positivo clínicamente) la quimioterapia sistémica se debe dar antes de la cirugía definitiva (neoadyuvante) para bajar el estadiaje y obtener mejores resultados. La quimioterapia también se debe administrar en mujeres embarazadas que no deseen la mastectomía. Este abordaje inicia la terapia sistémica con cirugía después del parto.

En general, la quimioterapia adyuvante se considera para las mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama con nódulos positivos o tumores pobremente diferenciados, receptor de E negativo, de >1cm, y Her2-positivos. Hay pocos estudios que evalúen la seguridad de la quimioterapia en el embarazo. La información viene de casos reportados y pequeñas series de casos. La dosis también es complicada por los cambios fisiológicos en el volumen plasmático, aclaramiento renal y hepático aumentados, el tercer espacio en el saco amniótico, cambios en albumina y disminución del vaciamiento gástrico. La dosis es la misma que fuera del embarazo.

La organogénesis de día 10 a la semana 12 después de la implantación llevan un gran riesgo de aborto espontáneo y muerte fetal secundario a anomalías cromosómicas o congénitas. Por lo que se evita en este período siempre y cuando el retraso no comprometa la salud materna. Si el diagnóstico es muy temprano, se debe discutir terminar el embarazo. La quimioterapia es menos riesgosa en el segundo y tercer trimestre. Un reporte documentó un 1.3% de riesgo en 150 pacientes en el segundo o tercer trimestre versus un 16% en el primero. Aproximadamente el 50% de los fetos

expuestos en segundo o tercer trimestre desarrollan restricción de crecimiento, prematuridad y bajo peso al nacer.

Las Antraciclinas y taxanos son el estándar en el manejo de cáncer con ganglios positivos fuera del embarazo. La terapia con Antraciclinas (doxorubicina y ciclofosfamida) con o sin fluoracilo/ adriamicina/ ciclofosfamida (FAC) es la más común en pacientes con PABC. En un estudio de 57 pacientes embarazadas con FAC como terapia adyuvante (n=32) o neoadyuvante (n=25), en segundo o tercer trimestre, no reportó óbitos, o muertes perinatales. El número de ciclos promedio fueron 4, la edad gestacional 37 semanas. De las 25 con neoadyuvancia, 6 tuvieron respuesta completa y 4 no.

Otro grupo reportó resultados de 20 pacientes PABC con epirubicina, como agente único semanal. Fue bien tolerado sin anomalías congénitas excepto un niño con enfermedad poliquística renal. Sin embargo, no se considera tratamiento estándar adyuvante. El metotrexate no se debe usar por su capacidad de ocupar un tercer espacio en el saco amniótico, además de provocar abortos y teratogenicidad.

No hay experiencia amplia en cuanto al uso de taxanos en la paciente embarazada. Generalmente se reserva en post parto. En una revisión de 40 pacientes no se reportaron muertes intrauterinas o malformaciones congénitas excepto un niño con estenosis pilórica. Otro dato es su menor concentración por la activación del sistema del P-450 lo que aumenta su metabolismo. En general, se debe evitar 3 a 4 semanas antes del parto para reducir riesgos de mielo supresión y complicaciones periparto.

El Trastuzumab en enfermedad con HER-2/neu-positivo es el estándar en la adyuvancia cuando hay metástasis. Ha habido 13 casos reportados, de los cuales una decidió terminar su embarazo, 8 de las demás desarrollaron oligoamnios. Se reportaron 4 muertes neonatales debido a falla renal y respiratoria. El riesgo de oligoamnios se debe a la regulación a la baja del Her2 en el epitelio renal. No hubo efectos fetales cardíacos. Hay un caso de deterioro materno significativo en la circulación materna con su uso en embarazo, por lo que se prefiere su uso en postparto.

8.9.3 Tamoxifeno

Para mujeres con enfermedad con receptores positivos, el tamoxifeno se ha indicado después del parto. La exposición in útero aumenta la incidencia de anomalías genitales. También se ha asociado a sangrado vaginal, abortos espontáneos, defectos al nacimiento y muerte fetal.

8.10 Cáncer de mama metastasico

Los casos reportados de metástasis en PABC describen pacientes halladas de forma incidental, por lo que la experiencia es limitada. Los regímenes basados en Antraciclina son seguros en el segundo y tercer trimestres. Sin embargo, no hay respuesta prolongada a un agente único y tal vez sea necesario cambiar a otros agentes. El retraso del tratamiento puede traer efectos negativos en la madre, por lo que se razonable discutir la terminación del embarazo.

Los bifosfonatos se usan en casos de metástasis óseas. Un reporte de casos en 51 pacientes no reflejó un aumento de morbilidad materna o fetal. El ácido zolendronico y pamidronico, son los bifosfonatos más comunes en cáncer metastasico, categoría D, por lo que hay que medir su beneficio versus el riesgo.

Se debe usar terapia de soporte con antieméticos, como antagonistas 5HT, esteroides o antihistamínicos no contraindicados en el embarazo. Los factores estimulantes de granulocitos son categoría C en el embarazo y se debe guiar según la necesidad clínica.

8.11 Monitoreo del embarazo y parto

Estas pacientes deben ser manejadas en unidades de alto riesgo en conjunto con el oncólogo. La edad gestacional debe ser determinada con seguridad para planear el tratamiento y nacimiento. Se requieren exámenes clínicos frecuentes y ultrasonidos para crecimiento fetal. En caso de usar un régimen con Antraciclina se debe indicar un ecocardiograma. Como se mencionó, se suspende 3 a 4 semanas antes del parto para evitar complicaciones por mielo supresión. El feto debe nacer al comprobar madurez pulmonar o después de las 34 semanas. La vía de parto se decide según indicación obstétrica.

8.12 Lactancia

La lactancia se debe suspender cuando se recibe quimioterapia por la secreción de sustancias citotóxicas en la leche materna.

8.13 Finalización del embarazo

La terminación electiva del embarazo no mejora el pronóstico, por lo que no se recomienda de rutina. Sin embargo, se debe discutir ya que retrasar el inicio del tratamiento para después del primer

trimestre, trae efectos adversos a la madre. La decisión se debe individualizar y tomar en cuenta el criterio materno y del oncólogo.

8.14 Pronóstico del Cáncer de mama asociado a embarazo

Varios reportes han sugerido que el pronóstico es peor, debido al diagnóstico tardío y un estadio más avanzado de la enfermedad. Se ha documentado una menor supervivencia.

El Seguimiento es según las guías recomendadas por la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el National Comprehensive Cancer Network. Éste incluye examen físico e historia completa cada 3 a 6 meses en los primeros 3 años, y cada 6 a 12 meses los próximos 2 años. Se requiere mamografía anual y no es necesario realizar más estudios de imágenes para supervivencia.

8.15 Estudios genéticos:

Dado el riesgo de una mujer en edad reproductiva para cáncer de mama, el riesgo de tener una mutación genética (BRCA1 o BRCA2) para una neoplasia hereditaria es alto, por lo que se les debe ofrecer consejo genético a estas pacientes.

8.16 Embarazo después del cáncer

La seguridad del embarazo después del cáncer de mama es importante debido a la mayor supervivencia de estas pacientes debido a las terapias efectivas. Varios estudios han reportado embarazos exitosos en estas pacientes después de tratamientos sin eventos adversos. De hecho, hay un efecto beneficioso en un embarazo próximo en cáncer de mama, lo que sugiere un efecto antitumoral del embarazo.

En este momento, el consenso es evitar el embarazo en los siguientes 2 o 3 años después del tratamiento debido al riesgo de recurrencia en ese período. En un reciente meta análisis se reportó que no hay riesgo mayor en embarazos 10 meses posteriores.

8.17 Conclusiones

Conforme más pacientes retrasan su maternidad hasta los 30 o 40 años, la incidencia en el embarazo puede aumentar. Una masa en una mujer embarazada garantiza evaluaciones diagnósticas. Las mujeres con mutaciones del BRCA1 o BRCA2 serán más propensas a carcinogénesis en el embarazo, y requieren más vigilancia.

Los estudios incluyen: biopsia y estudios de imágenes. El ultrasonido es la modalidad de imagen más segura en el embarazo, pero la mamografía se puede realizar si es necesaria. Las imágenes en el embarazo tiene una sensibilidad limitada y siempre debe haber diagnóstico histológico. La mastectomía radical modificada se prefiere en manejo local, la radiación se contraindica y el aborto terapéutico no es beneficioso a menos que haya un estadio avanzado en el primer trimestre.

La mayoría de quimioterapéuticos se pueden administrar de forma segura después del primer trimestre, pero la última dosis debe ser al menos 3 semanas antes del parto para evitar sepsis y hemorragia en una madre citopenica.

El cáncer de mama en embarazo es más avanzado a la presentación, pero con igual pronóstico que fuera del embarazo. Los embarazos posteriores no tienen efecto en la sobrevida de las pacientes con historia de cáncer de mama.

8.18 Bibliografía

Viswanathan, Srividya. Ramaswamy Bhuvaneswari. Pregnancy-associated Breast Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2011. Volumen 54, número 4, 546–555

Dimitrakakis, Constantine et al. Breast Cancer in Women Aged 25 Years and Younger. *Obstet Gynecol* 2013;121:1235–40

Psyrris, Amanda. Burtness, Barbara. Pregnancy-Associated Breast Cancer. *The Cancer Journal* Volumen 11 Número 2 Marzo/Abril 2005

Stuckey, Ashley. Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology* Volumen 54, Número 1, Marzo 2011

Gemignani, Mary. Breast Cancer Screening: Why, When, and How Many?. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Volumen 54, Número 1. Marzo 2011

Breast Cancer Screening. ACOG. Practice Bulletin. Número 42. Abril 2003.

Warner, Ellen. Breast-Cancer Screening. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365:1025-32

Cardonick, Elyse. Dzhamala Gilmandyar, Somer, Robert. Maternal and Neonatal Outcomes of Dose-Dense Chemotherapy for Breast Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120:1267–72

Sukumvanich, Paniti. Review of Current Treatment Options for Pregnancy-associated Breast Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Volumen 54 Número 1. Marzo 2011

Moran, Meena. Colasanto, Joseph. Haffty, Bruce. Wilson, Lynn. Lund, Molly. Higgins, Susan. Effects of Breast-Conserving Therapy on Lactation After Pregnancy. *The Cancer Journal* Volume 11 Number 5 September/October 2005

Tema IX: Emergencias Neuroquirúrgicas en Embarazo

9.1 Introducción

Mientras que las causas obstétricas de morbilidad materna van en descenso, las causas no obstétricas de morbi-mortalidad materna han presentado un aumento en los últimos 10 años. Dentro de estas causas no obstétricas se encuentran las patologías neuroquirúrgicas. Aunque la paciente embarazada no está más expuesta que la paciente no embarazada a desarrollar este tipo de patologías, los cambios fisiológicos y anatómicos que presenta la llevan a presentar ciertas complicaciones asociadas, por lo que es necesario tomar un interés particular en estos casos.

Los cambios en el estado inmunológico, hormonal, y en volumen de fluidos, aumentan la presión intraabdominal. El parto, asociado con aumento de la presión intracraneal y la hipercoagulabilidad afectan la condición neurológica de esta paciente, lo cual hace que su manejo sea complicado. En este escenario, la naturaleza de la patología (vascular, neoplásica, traumática o asociada con hidrocefalia) y la condición materna (estable o en deterioro) se deben considerar para tomar la mejor decisión terapéutica.

Las patologías neuroquirúrgicas más frecuentes son: la hemorragia subaracnoidea, principalmente causada por aneurismas y malformaciones arterio venosas, tumores intracraneales, lumbalgias y hernia de disco. También se debe considerar el manejo de las derivaciones ventriculoperitoneales en embarazo.

La incidencia de tumores cerebrales reportados es entre 3.6/ millón a 3/100,00, mientras que las lesiones vasculares en embarazadas son entre 0.01–0.05%, igual que los controles de la misma edad.

El embarazo en sí puede promover un crecimiento de una lesión vascular no reconocida antes. La inmunotolerancia, los niveles aumentados de estrógeno y progesterona, el gasto cardíaco aumentado y la formación de edemas provocan un crecimiento acelerado del tumor, en especial: meningiomas, schwannoma, adenomas hipofisarios y gliomas, así como la ruptura de lesiones vasculares. Por otra parte, la presión intracraneana se eleva de forma significativa durante la labor y el parto y las derivaciones ventrículo peritoneal se tornan disfuncionales debido al aumento de la presión intraabdominal.

Los traumas, ya sean craneoencefálico o espinales ocurren entre el 6–7% de los embarazos. De forma simultánea se han descrito craneotomías en estas pacientes. Se debe recordar que se tarda

entre unas 6–8 semanas hasta que los sistemas cardiovascular y de coagulación regresen al estado pre gestacional, aunque aún las cirugías en el período postparto se asocian a complicaciones. Aún no se han creado guías estándar para el manejo de embarazadas con patologías neurológicas que requieran cirugía y el momento óptimo de intervención que permita tener una madurez pulmonar fetal aceptable sin comprometer la seguridad materna está en discusión.

El cuidado de la paciente embarazada con una condición neuroquirúrgica requiere de un equipo de trabajo entre el obstetra, el neurocirujano y el neuro anestesista. Las decisiones mayores se deben tomar bajo un nivel de evidencia clase 1 o 2, y es requerida una comunicación constante en el equipo para lograr el manejo óptimo.

9.2 Condiciones patológicas

9.2.1) Hemorragia subaracnoidea (HSA)

a) Epidemiología

La HSA espontánea ocurre en 10–20 mujeres por cada 100 000 embarazos. Aunque es poco común este fenómeno tiene consecuencias devastadoras. Es la tercera causa de muerte indirecta en pacientes embarazadas, con aproximadamente un 5% de todas las muertes maternas, y una mortalidad materna del 35–83% por esta causa.

b) Fisiopatología

Hay alguna evidencia que estos eventos aumentan durante el embarazo, asociados a la edad materna y la paridad. El aumento del volumen plasmático y la hipertensión inducida por embarazo son los responsables de esto.

c) Presentación

Se presenta igual que fuera del embarazo:

a) Cefalea súbita severa, usualmente con vómitos, síncope, dolor en cuello, fotofobia, déficit focal de nervios craneales por compresión aneurismal ej: tercer par craneal con la presencia de diplopía y ptosis. La cefalea es el síntoma más común presente hasta en más del 97% de los casos y descrita como la peor cefalea de la vida. El 30–60% de las pacientes describe una cefalea en centinela que precede el evento semanas antes. Claramente existe una sobre posición con preclampsia y

eclampsia. La diferencia se complica ya que en la HSA ocurre una hipertensión reactiva y proteinuria hasta en el 30% de los casos.

b) Lumbalgia causada por irritación las raíces nerviosas.

d) Estudios

Todas las pacientes con HAS deben someterse a una TAC de urgencia. Con una dosis de radiación de menos de 50 mGy no hay riesgo aumentado de malformaciones fetales, restricción de crecimiento o abortos. El Colegio Americano de Radiología, establece que ningún estudio diagnóstico resulta en una dosis de radiación suficiente para que sea amenaza al feto o embrión en desarrollo. La ionización producida por scanner nuevos es focal con mínimo riesgo, pero se recomienda la protección abdominal. La RMN es segura en todo momento.

La habilidad para identificar una HSA radiológicamente es variable, por lo que si existe sospecha clínica, la historia y las imágenes deben ser valoradas por el neurocirujano de forma urgente. Cuando la TAC es negativa pero existe gran sospecha clínica, se debe realizar una punción lumbar.

La salida persistente de sangre a través del fluido espinal en tres muestras y un examen de xantocromía son indicativos de HSA. Si hay sangre en el espacio subaracnoideo, una TAC, una punción lumbar, o un angiograma de los 4 vasos están indicados en la búsqueda de aneurismas o malformaciones arterio venosas.

e) Manejo medico

El manejo medico con o sin embarazo es el mismo y debe guiarse por un neurocirujano e incluye:

a) Observar signos vitales y neurológicos: desarrollo de hidrocefalia, resangrado y vaso espasmo manifestado por fluctuaciones en la conciencia. Si esto ocurre se debe manejar de inmediato en una unidad de cuidado intensivo con intubación, manejo invasivo y soporte inotrópico.

b) Prevención del vaso espasmo: la terapia triple H y nimodipina están indicadas. Ésta consiste en: hipertensión, hipervolemia, hemodilución y se alcanza con fluidos intravenosos usualmente solución salina al 0.9%, 3 litros, y se va titulando según la presión y el hematocrito.

En la embarazada en quien el volumen circulante está aumentado, no debe ser tan agresivo.

Nimodipina

Es un bloqueador de canales de calcio, el cual se prescribe a 60 mg oral cada 4 horas del momento del diagnóstico hasta por 21 días. Puede causar hipotensión materna con la subsecuente hipoxia fetal. Si esto ocurre se puede pasar a 30 mgs cada 2 horas. Aunque se ha visto un potencial efecto teratogénico y embriotóxico en animales, el efecto directo en humanos es desconocido. El efecto devastador del vaso espasmo y la efectividad probada del medicamento lo hacen ser considerado en relación al riesgo.

c) Otras consideraciones: reposo en cama, profilaxis por trombosis venosa con medidas de compresión, analgesia adecuada.

f) Manejo definitivo

Aproximadamente un 75% de las embarazadas con HSA, tiene como causa la ruptura de un aneurisma, el resto son causadas por malformaciones arterio venosas. En este grupo de pacientes el manejo merece atención especial.

9.2.2) Aneurismas cerebrales

a) Epidemiología

La ruptura de aneurismas cerebrales es la causa más común de HSA en embarazo y fuera de éste. El embarazo es un factor de riesgo a analizar debido a que la mitad de las mujeres que han sufrido ruptura en el embarazo han logrado embarazos exitosos previamente.

Aunque la edad promedio para el evento es menor en embarazo, alrededor de los 28 a 32 años, y la mitad de las rupturas arteriales, incluyendo en vísceras y a nivel renal, que ocurren en mujeres menores de 40 años, son durante el embarazo.

Es claro que el riesgo aumenta en cada trimestre: 6% en el primero, y aumenta a un 55% en el tercero. El 90% de las rupturas que ocurren durante el embarazo comparadas con 8% en el puerperio y 2% durante la labor y el parto.

El aumento de la presión intracraneana que ocurre durante la labor, en general no aumenta el riesgo de ruptura. Sin embargo, si la tasa de rupturas se analiza en cada etapa del embarazo, ocurren más eventos durante la labor y el parto.

b) Fisiopatología

El aumento en el riesgo de ruptura asociado con la progresión del embarazo se cree que es secundario a los cambios hormonales y hemodinámicos. Los cambios hormonales alteran la organización y el contenido de la íntima de arterias y venas. Por ejemplo, los cambios en la media arterial incluyen fragmentación de las fibras reticulares, disminución del ácido mucopolisacárido y pérdida del corrugado normal de las fibras elásticas, mediado por el aumento en los niveles de estrógenos, progesterona, hormona coriónica gonadotrófica y relaxina.

c) Manejo

La meta primaria es evitar el resangrado el cual es la complicación más fatal, con una mortalidad del 50–70%. El riesgo de resangrado es del 4% en las primeras 24 horas posteriores a la hemorragia aneurismal y aumenta a un 10–20% en el primer mes y por tanto, la mortalidad aumenta con cada ruptura subsecuente. El resangrado con frecuencia ocurre durante la labor o en las primeras semanas postparto.

d) Principios generales

La regla general es que los aneurismas se manejan de la misma forma que si la paciente no estuviera embarazada. El aneurisma se debe tratar inicialmente y permitir continuar el embarazo. La excepción es durante la labor de parto, donde debe nacer el producto y luego tratar el aneurisma. De forma más específica, para una edad gestacional menor de 26 semanas se procede según el beneficio materno. Si es exitoso, se debe permitir el parto vaginal.

Para edades gestacionales mayores de 34 semanas, se debe realizar cesárea bajo anestesia general seguida inmediatamente de la reparación del aneurisma. Entre las 26 y 34 semanas, se debe reparar el aneurisma y si el feto está estable, el embarazo debe continuar. Si la ruptura del aneurisma ocurre durante la labor, se realiza cesárea simultánea y se repara el aneurisma, primero con el nacimiento del bebé para limitar su exposición a la anestesia y para concentrar esfuerzos en la madre. El manejo definitivo es con cirugía endovascular o clip quirúrgico.

e) Enrollamiento endovascular

Se utiliza una platina dentro de la arteria en el saco aneurismal para excluirlo del vaso. El ISAT (International Subarachnoid Aneurysms Trial) demostró menor muerte y dependencia al año de

embolización comparado con el clip. En Europa se utiliza esta técnica, aunque el escenario en el embarazo debe estudiarse aún.

f) Radiación

Los aneurismas se diagnostican por angiografía digital de sustracción, TAC o angiografía. La embolización requiere continuar con estudios radiológicos, sin embargo, se ha visto que el rango de radiación es seguro para el feto.

g) Anticoagulación

La anticoagulación se usa de rutina para reducir las complicaciones tromboembólicas de la embolización, al menos durante el procedimiento, aunque algunos centros la continúan por 24–48 h posteriormente. El problema ocurre si inicia de forma inadvertida una labor de parto o se requiere una cesárea de emergencia posterior a la cirugía.

h) Colocación de clip

En contraste con el enrollamiento endovascular, el clip excluye el saco del aneurisma de la circulación al obliterarlo extravascularmente. La mortalidad materna y fetal se reduce con esta cirugía, siendo ésta un 11% comparada con un 63% en los que no se tratan, y una mortalidad fetal del 5% en el grupo sometido a cirugía comparado a un 27% en los no tratados.

El clip ha sido exitoso en todas las etapas del embarazo. Si el procedimiento es exitoso no habrá riesgo de sangrado en comparación con la población general. La decisión de cual procedimiento realizar es difícil. El parto vaginal es posible de forma segura posterior a una cirugía de clip o enrollamiento endovascular. Sin embargo, se debe usar analgesia epidural y asistir la segunda etapa de la labor. La anestesia espinal se debe evitar en aquellas pacientes donde el aneurisma no esté completamente obliterado.

9.2.3) Aneurisma no roto diagnosticado antes o durante el embarazo

El ISUIA (International Study on Unruptured Intracranial Aneurysms) es un estudio realizado en dos etapas, el cual analizó el manejo de aneurismas no rotos. Se indicó que el riesgo de tratar aneurismas pequeños: 10 mm en ISUIA-I y ,7 mm en ISUIA-II) de la circulación anterior, asintomáticos, estables en tamaño, y no asociados a ruptura previa son mejores que aquellos no tratados: con un riesgo anual de ruptura de 0.05% (ISUIA-I) y 0% (ISUIA-II). Sin embargo, tampoco se dirigieron de forma

específica al embarazo y en el entendido de los cambios progresivos hormonales y hemodinámicos es inapropiado extrapolar los resultados a embarazadas. Junto con la decisión de la paciente, y un equipo multidisciplinario, se justifica la cirugía en la etapa preconcepcional.

9.2.4) Malformaciones Arteriovenosas

El riesgo de hemorragia en este caso aumenta en el segundo trimestre cuando el gasto cardíaco es máximo. El riesgo general de hemorragia primaria por esta causa en el embarazo es de 3.5% en pacientes sin antecedente de hemorragia y 5.8% con el antecedente, lo cual no es diferente a la población general.

Los casos reportados sugieren que el embarazo no se asocia a cambios significativos en las MAV. El manejo quirúrgico en el embarazo no ha demostrado significativamente una disminución en la mortalidad materna o fetal. El manejo definitivo, por tanto, sigue una guía estándar neuroquirúrgica. Así como en los aneurismas uno de los puntos clave es evitar el resangrado.

Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, embolización endovascular y radiocirugía estereotáctica. La cirugía elimina casi de inmediato el riesgo de sangrado, aunque ésta no siempre es posible por ejemplo en las lesiones muy profundas, donde será necesario contemplar las otras opciones. Aunque menos invasivo, las alternativas tienen ciertas limitaciones. La embolización endovascular es inadecuada para una obliteración permanente y la radiocirugía estereotáctica toma 1 a 3 años para trabajar, tiempo en el cual hay un pequeño riesgo de sangrado. Se requiere un manejo multidisciplinario y esperar a terminar el embarazo para ofrecer tratamiento.

La cesárea electiva es para aquellas pacientes con MAV no tratadas o parcialmente tratadas y en especial si ha habido sangrado durante el embarazo, con el fin de evitar los cambios hemodinámicos durante la labor que puedan llevar a cambios transitorios en la presión del LCR y provocar estrés en los frágiles vasos de la malformación presente. El riesgo de hemorragia durante el parto vaginal es bajo, en especial cuando se usa anestesia epidural y se asiste en la segunda etapa de la labor. Para aquellas pacientes tratadas antes de las 35 semanas de embarazo, un parto vaginal al término es posible.

9.2.5) MAV sin ruptura diagnosticada preconcepcional o durante el embarazo

Similar a los aneurismas, una mujer que desee un embarazo en un futuro próximo y se ha diagnosticado de una MAV no rota, debe optar por cirugía, lo cual ofrece una abolición inmediata y definitiva del riesgo de sangrado. Diferente a los aneurismas, si el diagnóstico se realiza durante el

embarazo, es posible esperar a terminar el embarazo para tratar. Con o sin ruptura, el manejo es independiente al embarazo y la decisión de llevar a cirugía se debe basar en los principios neuroquirúrgicos. El manejo obstétrico debe ser independiente de la MAV y la forma de parto debe guiarse según principios obstétricos.

9.2.6) Tumores Intracraneales

a) Epidemiología

Las mujeres embarazadas son susceptibles a desarrollar tumores intracraneales con la misma incidencia que su contraparte.

b) Fisiopatología

El embarazo puede alterar la historia natural de estos tumores, e incluso pueden enmascarar un tumor no diagnosticado previamente. Una serie de casos con 8 pacientes diagnosticadas de forma antenatal con un tumor cerebral maligno, todas desarrollaron síntomas neurológicos severos, y 6 de ellas tuvieron un evento neurológico catastrófico que las llevó a terminar su embarazo de forma prematura. Los factores que pudieron llevar a estos eventos son: tolerancia inmunológica y crecimiento mediado por esteroides junto con los cambios hemodinámicos inherentes al embarazo los cuales llevan a una vía común favoreciendo el efecto masa intracraneal.

c) Presentación

Así como en la no embarazada, los tumores intracraneales en el embarazo se presentan con un déficit neurológico focal, convulsiones y o síntomas y signos por el aumento de presión intracraneana. Adicionalmente, como el embarazo puede exacerbar el problema, es posible que ocurra una herniación cerebral, la cual se manifestará como cefalea en aumento, dilatación ipsilateral de pupila, hipertensión, bradicardia e irregularidad respiratoria.

d) Estudios

Los estudios de imágenes serán para determinar la presencia de una nueva lesión o una preexistente que haya empeorado sus características. La TAC es preferida en estos casos. Para mayor detalle de la lesión se recomienda la RMN, la cual es segura en el embarazo, excepto cuando se requiere uso de contraste el cual no ha sido bien estudiado en cuanto a riesgos en humanos.

e) Manejo

No hay evidencia clase 1 o 2 para el manejo de tumores en embarazo y la seguridad de la madre y del feto se deben considerar.

1) Manejo medico

Los corticosteroides se han utilizado para reducir el edema cerebral. Son seguros en el embarazo con la posibilidad de ser una ayuda para la maduración pulmonar. En contraste, los anticonvulsivantes como la fenitoina, tienen sus efectos teratogénicos, y su uso en el primer trimestre deben considerarse con cuidado utilizando otras alternativas apropiadas.

Primer y Segundo trimestres

En este período el feto está lejos de la viabilidad, pero aún los cambios hemodinámicos no alcanzan su pico máximo, por lo que los riesgos de hemorragia intraoperatoria no son significativos. Si la madre se encuentra estable, se permite avanzar el embarazo hasta el segundo trimestre donde es posible realizar cirugía. La radioterapia, radiocirugía y cirugía guiada por imágenes después del primer trimestre son otras opciones. Si la paciente está inestable, se debe realizar neurocirugía urgente. Se deben dejar en claro los riesgos fetales a una edad gestacional vulnerable.

Segundo y tercer trimestres

El volumen intravascular de la madre tiene un pico máximo al final del segundo trimestre y el riesgo de extraer el tumor junto con una hemorragia importante hacen que sea preferible esperar hasta el término del embarazo. Sin embargo, puede que el feto sea aún pre viable o muy prematuro. Si la madre se encuentra estable, se permite avanzar el embarazo con observación cercana de ambos, lo cual en algunas ocasiones requerirá hospitalización.

En una paciente con empeoramiento neurológico, la radioterapia puede ser una opción en espera de la cirugía. Si la madre está inestable con una posible herniación, se debe realizar cesárea bajo anestesia general seguida de descompresión quirúrgica inmediata. Si se encuentra al término se debe permitir el nacimiento.

En una paciente estable se permite el parto vaginal. Aún se permite en pacientes con aumento de la presión intracraneana. Aunque no hay mayor evidencia, acortar la segunda etapa de la labor con anestesia epidural es permitido. Muchos autores recomiendan cesárea por indicación obstétrica

únicamente, debido a que el procedimiento no parece tener ventaja sobre el parto vaginal en cuanto a proteger ante un eventual aumento de la presión intracraneana. Si la paciente está inestable se debe realizar cesárea bajo anestesia general con la inmediata descompresión.

Diagnostico preconcepcional de un tumor intracraneal

Es aconsejable retrasar el embarazo y tratar como a cualquier otra paciente no embarazada. Si existe un embarazo, se debe hablar con la madre sobre los riesgos y el pronóstico al retrasar el tratamiento, y el potencial agravamiento durante el embarazo.

Diagnóstico de un tumor intracraneal asintomático durante el embarazo

Las opciones serán observar y esperar, y tomar las medidas necesarias en caso de que empeore.

9.2.7) Dolor lumbar y hernia de disco

a) Epidemiología

Es una patología común en el embarazo, reportada hasta en la mitad de las pacientes. Sin embargo, la hernia de disco lumbar sintomática es muy rara, afectando solo a 1 en 10 000 embarazos.

b) Fisiopatología

Hay poca diferencia en la prevalencia entre embarazadas y su contraparte. Aunque, el dolor lumbar en embarazo es más severo, incapacitante y presente por más tiempo, además de asociarse a disfunción sacro ilíaca. La causa de esta laxitud ligamentaria se asocia a la relaxina, una hormona liberada durante el embarazo que ayuda a ablandar los ligamentos en preparación para el parto. Se ha visto que las pacientes con más dolor tienen niveles séricos mayores. Los cambios anatómicos asociados al embarazo causan alteraciones en la postura también empeoran los síntomas. La herniación de novo es rara durante el embarazo, pero los cambios hormonales y anatómicos exacerbaban las condiciones preexistentes.

c) Presentación

El dolor lumbar es típicamente ciego e irradiado a las pantorrillas y muslos. Al examen físico hay ausencia de síntomas neurológicos y puede haber sensibilidad en las uniones sacro ilíacas. Por lo contrario, la compresión de raíces nerviosas causada por una hernia de disco causa un dolor agudo

en la distribución del dermatomo del nervio comprimido, y al examen físico hay disfunción neurológica del nervio. Por ejemplo, una herniación de L5–S1 que produzca compresión de la raíz nerviosa de S1 causará un dolor agudo por detrás de la pierna hasta el pie, perdiendo el reflejo del tobillo y sensación en el maléolo lateral y el pie.

El síndrome de Cauda equina resulta de una herniación de los discos lumbares con la subsecuente compresión de la cauda equina. Es una entidad extremadamente rara en el embarazo, sin embargo, es una emergencia neuroquirúrgica. Signos clínicos incluyen: dolor lumbar, con o sin compresión del nervio ciático (dolor agudo en la parte trasera de la pierna hacia el pie), disturbios de esfínter, anestesia, debilidad motora y pérdida del reflejo en tobillo.

d) Estudios

El diagnóstico de una hernia de disco se hace con una RMN, sin necesidad de medio de contraste, sin riesgos para el embarazo.

e) Manejo

El manejo neuroquirúrgico de estas patologías en embarazo es igual a la paciente no embarazada.

1) Manejo de la lumbalgia

En el embarazo, la causa primaria de la lumbalgia es la hiperlaxitud ligamentaria, la cual resolverá una vez que se termine el embarazo. Por lo tanto, la cirugía no está indicada. En la paciente no embarazada, no hay evidencia clara que sugiera que la cirugía sea más beneficiosa que la rehabilitación intensiva para el dolor. Las medidas conservadoras como la fisioterapia, junto con analgesia se deben usar.

2) Manejo de la hernia de disco

En las pacientes con hernia de disco y compresión de la raíz nerviosa un 85% presentarán mejoría sin intervención quirúrgica en un promedio de 6 semanas. La cirugía está indicada en las pacientes con déficit neurológico progresivo. En contraste, el síndrome de cauda equina requiere descompresión quirúrgica urgente.

Para las hernias de disco con compresión de las raíces nerviosas la cirugía involucra una laminectomía abierta y discectomía, o una microdiscectomía. La ventaja de esta última es una incisión

menor, menor pérdida sanguínea, menor estancia hospitalaria. Aunque en algunas ocasiones será más difícil reparar algunos fragmentos del disco. La eficacia global en ambos procedimientos es similar.

Para el síndrome de cauda equina, una laminectomía bilateral con discectomía es la elección. La laminectomía bilateral permite una descompresión satisfactoria. El momento de la cirugía es controversial. Reportes previos enfatizan en la necesidad de una descompresión rápida. Sin embargo, otros estudios no correlacionan entre el momento de la cirugía después de la presentación y el retorno a la funcionalidad. Algunos sugieren que la meta debe ser realizar la cirugía en las primeras 48 horas, aunque es deseable en las primeras 24 horas, aunque no hay evidencia que sea estadísticamente significativa que afecte realizarla más allá de 48 horas.

Reportes de casos han demostrado que la cirugía en estos casos es segura en el embarazo. Durante el primer trimestre y al inicio del segundo, se puede realizar en una posición prona debido a que hay mínima compresión aorta cava por el útero grávido. Se han descrito 4 casos de mujeres en el segundo trimestre con cirugía en la posición prona, 3 bajo anestesia epidural y una con anestesia general. Es la posición más óptima para el acceso a la cirugía espinal, aunque ésta es posible en la posición lateral izquierda.

Consejo preconcepcional para pacientes con lumbalgia y hernia de disco

Aunque el embarazo puede exacerbar la lumbalgia y la herniación, no hay indicación para intervención quirúrgica. La paciente debe estar advertida que los síntomas serán peores y que si ocurren se deben tomar medidas conservadoras. Si hay indicación para cirugía se puede realizar sin problemas.

9.2.8) Derivación ventriculoperitoneal en embarazo

La DVP está indicada en los casos de hidrocefalia, la cual puede ser congénita o adquirida. En el contexto del embarazo, una paciente con una derivación previamente colocada, o una mujer que requiere una colocación, comprenden un grupo pequeño y la literatura disponible para manejar estos casos es escasa, basada en reportes de casos.

Parece que el embarazo se asocia a una mayor incidencia de complicaciones por la derivación sin embargo por los avances en la técnica quirúrgica y la tecnología de las derivaciones, más mujeres con derivaciones llegan a una edad reproductiva.

a) Fisiopatología

Las razones para que haya más incidencia de complicaciones por las derivaciones no están claras. Es posible que los cambios fisiológicos como el aumento de la presión intraabdominal, puedan provocar una obstrucción de éste. También ocurren cambios anatómicos que pueden llevar a una obstrucción mecánica igual que en la paciente no embarazada. Sin embargo algunos problemas inusuales mecánicos debido al útero grávido en crecimiento se han reportado. Puede ocurrir que el nudo al final del catéter distal o que los puertos del catéter se desconecten o se enrollen en los órganos pélvicos.

Mientras se analiza una paciente con posibles complicaciones por la derivación, siempre se debe mantener vigilancia a causas que aumenten la presión intracraneal en el caso de un catéter funcionando, ejemplo, una trombosis cerebral venosa. Sin embargo, el malfuncionamiento de la derivación debe manejarse según guías.

b) Manejo preconcepcional

En las pacientes con una derivación que consideren un embarazo, o con una derivación in situ se debe realizar una TAC o una RMN del cerebro, basal. Se debe tener precaución con cualquier agente teratogénico o el uso de anticonvulsivantes. Si la indicación del shunt fue por un defecto del tubo neural, existe un riesgo de 2-3% que el producto lo sufra también. Por lo tanto, las pacientes requieren consejo genético y medidas para limitar los riesgos para defectos del tubo neural como la administración temprana de ácido fólico.

c) Manejo durante el embarazo

Se deben vigilar signos y síntomas de aumento de la presión intracraneana. Así como en la paciente no embarazada, estos incluyen: cefalea, náuseas, vómitos, ataxia, convulsiones. Evidentemente hay traslape con preclampsia. Si se sospecha de un aumento de la presión intracraneana, se debe realizar una TAC o RMN y compararla a la basal.

Si no hay cambios con respecto a las imágenes preoperatorias, el shunt se debe punzar, medir la presión intracraneana y tomar muestras del LCR para cultivos. Si la presión es normal y los cultivos negativos, los cambios fisiológicos son los responsables. El tratamiento es el reposo. La derivación se bombea para que vuelva el fluido del LCR. Si ocurre un aumento del tamaño del ventrículo o la presión intracraneana al punzar, se debe revisar de nuevo. Durante el primer y segundo trimestres se realiza igual que fuera del embarazo, en el tercer trimestre, una derivación ventrículo atrial o una

tercera ventriculostomía se deben considerar como alternativa, evitando los riesgos de trauma uterino o la inducción de labor.

d) Manejo intraparto

Se recomiendan antibióticos profilácticos durante la labor y el parto. Deben cubrir por coliformes y se deben usar según guías locales. Se ha asociado colonización con estreptococos del grupo B con infección del shunt en postparto después de una cesárea, caso en el que se debe extender la cobertura. Si la paciente no tiene síntomas de aumento de la presión intracraneana el parto vaginal es seguro y se prefiere debido a que habrá menos riesgo de adhesiones que llevan a un malfuncionamiento del shunt o infección.

Se sugiere acortar la segunda etapa de la labor debido a que el aumento de la presión del LCR en este momento es mayor que durante otra maniobra de Valsalva y puede llevar a obstrucciones funcionales del shunt. Si la paciente se torna sintomática durante la labor, se indica una cesárea de emergencia con anestesia general, se contraindica anestesia epidural con elevación de la presión intracraneana.

e) Precauciones generales

Independientemente de la condición neuroquirúrgica, los principios obstétricos generales se mantienen: priorizar la seguridad materna, evitar hipoxia materna, hipocarbía e hipotensión, y evitar una labor de pretermino.

Hipocarbía inducida

La hiperventilación lleva a un descenso de la presión arterial del dióxido de carbono (PaCO_2), que lleva a vasoconstricción cerebral, por lo que es un método usado para reducir la presión intracraneana.

En el embarazo ocurre un aumento progresivo de la ventilación minuto, lo que reduce la PaCO_2 a 32 mm Hg y la respuesta cerebrovascular a la hiperventilación es por tanto, reducida.

Intentos de reducir la presión intracraneana necesitan bajar la PaCO_2 a 25 mm Hg o menos. Sin embargo, este grado de reducción en la PaCO_2 puede causar hipoxia fetal y acidosis al disminuir el flujo sanguíneo uterino y el oxígeno disponible secundario a una disociación de la curva de Hb oxígeno a la izquierda. Por estas razones, la PaCO_2 materna se debe mantener a 30 mm Hg.

Hipotensión inducida

Se usa para facilitar el clip en los aneurismas. A la vez es un efecto de ciertos fármacos como el manitol y la nimodipina. Aunque el flujo sanguíneo uterino no está auto regulado y es muy sensible a cambios en la presión materna sistémica. Se deben evitar la hipotensión y por ende la hipoxia fetal.

Manitol

Es una causa de hipotensión, cruza la placenta, y se acumula en el feto causando cambios en su osmolaridad, volumen y concentración de ciertos electrolitos. Con las dosis utilizadas en la práctica clínica (0.5–1 g/kg), el manitol es poco probable que cause anomalías en el feto. Si es requerido, se recomiendan dosis moderadas con control de la presión sanguínea y el tratamiento oportuno de la hipotensión.

9.3) Conclusiones

Una paciente embarazada es más susceptible a condiciones neuroquirúrgicas que una paciente no embarazada. Debido a que los cambios fisiológicos, hormonales, hemodinámicos y anatómicos asociados al embarazo, ciertas patologías se complicarán y las prácticas neuroquirúrgicas deben cambiarse. La intervención, sea diagnóstica o terapéutica, no contraindican un parto vaginal en una madre neurológicamente íntacta. Falta evidencia clase 1 o 2 para manejo de estos casos. Se debe mantener una amplia comunicación entre el obstetra y el neurocirujano. Si se realizara un procedimiento, se debe mantener el feto monitorizado.

El cuidado de una paciente neuroquirúrgica embarazada sigue los principios generales de obstetricia y neurocirugía, con ciertas consideraciones.

9.4) Bibliografía

Kazemí, Pooya. Villar, Giselle. Flexman, Alana. Anesthetic Management of Neurosurgical Procedures During Pregnancy: A Case Series. *Journal of Neurosurgery and Anesthesiology*. Volumen 26, Número 3, Julio 2014.

Eriks A. Lysis, Eriks. Scheithauer, Bernd, Yachnis, Anthony. Fischer, Bernhard. Chicoine, Michael. Paulus, Werner. Meningiomas in Pregnancy: A Clinicopathologic Study of 17 Cases. *Neurosurgery* 71:951–961, 2012

Nosseck, Erez. Ekstein, Margaret. Rimon, Eli. *Neurosurgery and pregnancy. Acta Neurochir (2011)* 153:1727–1735

Cohen-Gadol, Aaron, Friedman, Jonathan. Friedman, Jenifer. Neurosurgical management of intracranial lesions in the pregnant patient: a 36-year institutional experience and review of the literature. *Journal of Neurosurgery*. Número 111:1150–1157, 2009

Kitchen J Ng. *Neurosurgery and pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:745–752

Qaier, Rabia. Black, Peter. *Neurosurgery in Pregnancy. Seminars in Neurology* /volumen 27, número 5 2007

Bhattin, Tuncali. Aksun, Murat. Katircioglu1, Kaan. Akkol, Ismail. Savaci, Serdar. Intraoperative fetal heart rate monitoring during emergency neurosurgery in a parturient. *J Anesth (2006)* 20:40–43

Tema X: Masas Funcionales de Ovarios y Trompas

10.1 Introducción

Antes de la existencia del ultrasonido, cualquier masa palpable persistente se debía remover mediante cirugía ya que esta era la única forma de excluir malignidad. Hoy en día es posible diagnosticar con la ayuda invaluable de los estudios de imagen. Algunas masas pueden tener un tratamiento expectante, principalmente si no causan síntomas, este es el caso de los quistes funcionales, el hidrosalpinx y los miomas uterinos. En otros casos, por lo contrario, es preferible la resolución quirúrgica como en el caso de tumores borderline y otras malignidades. El ultrasonido puede ayudar a determinar la mejor opción quirúrgica según las características de la masa, ya sea mediante laparoscopia o cirugía abierta completa en caso de ser necesario.

El Ultrasonido vaginal ha permitido el hallazgo incidental de masas anexiales asintomáticas. No es posible determinar cuáles de ellas sufrirán alguna complicación: sea ruptura, torsión o infertilidad; sin embargo algunas de ellas podrían tomarse malignas, por lo que el diagnóstico es fundamental.

En varios estudios se ha concluido que el hallazgo incidental de una masa anexial se debe manejar de forma quirúrgica. Por otra parte la cirugía presenta sus complicaciones en un 0.3% a un 8%. La mortalidad asociada con cirugía laparoscópica por esta causa es de aproximadamente 1 por 25,000 casos. Por tanto, es preferible conducir más estudios randomizados para determinar el manejo óptimo y conocer si el tamizaje por cáncer de ovario en pacientes asintomáticas logra mejorar su pronóstico de vida.

10.2 Discriminación entre masas benignas o malignas

La evaluación subjetiva requiere experiencia. La sensibilidad es de un 88 al 100% con una especificidad de 62 a 96%. El uso de la escala de color Doppler no ha mejorado de forma importante la precisión diagnóstica, sin embargo, puede aumentar la seguridad con un diagnóstico correcto de malignidad o benignidad en una masa.

La ausencia de componentes sólidos es un hallazgo que sugiere benignidad, mientras que cualquier irregularidad, sea en la pared del quiste o en su ecogenicidad interna, es de sospechar. Incluso los quistes uni o multiloculares sin componentes sólidos pueden ser benignos, que sería necesario estudiar por tumores tipo borderline en ciertos casos. En tumores sólidos cuanto mayor sea la irregularidad y ecogenicidad, mayor será su potencial maligno, dando una sensibilidad del 88% y una

especificidad del 96%. Las proyecciones papilares pueden dar falsos positivos, ejemplo en los casos de tumores tipo borderline o cistadenomas mucinosos.

10.3 Ultrasonido Doppler

Según los resultados de estudios prospectivos, hay poco aporte en cuanto al uso del estudio Doppler en el diagnóstico diferencial de una masa anexial. En la mayoría de los casos es posible hacer el diagnóstico con la escala de grises.

El índice de pulsatilidad y de resistencia son las variables Doppler más importantes para discriminar entre una masa anexial benigna o maligna, en cuyo último caso son menores, aunque los resultados se traslapan en ambas situaciones. La evaluación subjetiva del contenido de color en el tumor y la medida promedio de la velocidad de flujo sanguíneo pueden entremezclar resultados en ambas categorías. Sin embargo, éstos son un mejor predictor, es decir, un alto nivel de color en el contenido del tumor y una alta velocidad de flujo sanguíneo apoyan la presencia de malignidad.

Si se mide la velocidad del flujo sanguíneo, se debe tomar la medida promedio más alta. El contenido de color refleja en mejor su vascularidad: el número, y tamaño de vasos sanguíneos, así como su capacidad funcional. El grupo internacional de análisis de tumores de ovario, ha sugerido una escala de color: donde 1 significa ausencia de vascularidad, 2 como mínima vascularidad, 3 moderada y 4 abundante. Aunque los resultados son subjetivos, han sido útiles en la clínica.

10.4 Quistes funcionales

Según el American College of Radiology Appropriateness Criteria, el Ultrasonido pélvico seguirá siendo el estándar para evaluar estos quistes funcionales. En una mujer en su edad reproductiva, se verán múltiples folículos en el ovario, con apariencia distinta a lo largo del ciclo menstrual: donde aparecen folículos en desarrollo y otro dominante, así como la presencia del cuerpo lúteo.

Un folículo en una estructura anecoica, unilocular, de pared delgada, avascular, de 2 a 9 mm, con el dominante de 20 a 25 mm, que dará origen al ovocito. El folículo preovulatorio demuestra una línea curvada periférica que representa al óvulo rodeado del cumulus oophorus. Después de la ovulación, los folículos dominantes se convertirán en el cuerpo lúteo el cual tendrá paredes gruesas, márgenes internos irregulares, ecos internos y un anillo de vascularidad periférica, usualmente con un tamaño menor a 3 cms.

Un quiste funcional resulta del fallo de éste folículo a romperse o reabsorberse. Éstos son uniloculares, con paredes delgadas, bordes regulares, fluido interno sin vascularidad en su interior.

Un quiste simple de 10 cms o más a cualquier edad en una paciente, son en su mayoría benignos, con un riesgo de malignidad menor al 1%. En una mujer pre menopáusica, los folículos mayores de 3 cms se deben considerar fisiológicos y no requieren mayor seguimiento. Los quistes simples mayores de 3 cms, pero menores de 5 cms, son en su mayoría benignos y no requieren seguimiento. Los quistes simples que miden más de 5 cms pero menos de 7 cms son en su mayoría benignos y deben tener un seguimiento anual. Aquellos que midan más de 7 cms son difíciles de evaluar en forma completa, por lo que se recomiendan estudios con resonancia magnética o ya sea con evaluación quirúrgica.

Un cuerpo lúteo de 3 cms o menos no requiere seguimiento. En una paciente postmenopáusica, un quiste simple de más de 1 cm, es posible de hallar hasta en el 21% de los casos. Estos carecen de importancia clínica, se consideran benignos y no requieren seguimiento. Los quistes simple entre 1 y 7 cms de tamaño, son en su mayoría benignos y se sugiere un seguimiento anual. Para aquellos quistes de más de 7 cms, se recomienda el estudio con resonancia magnética.

Se espera que los quistes funcionales resuelvan en 8 a 12 semanas, y son típicamente asintomáticos. Si los quistes se tornan de mayor tamaño, pueden aparecer síntomas, que incluyan: efectos de presión, dolor, ruptura u ocurrir una torsión del ovario. Existe poca evidencia en cuanto a cuando debe dejarse el seguimiento.

10.4.1) Quiste hemorrágico

Éste corresponde a una hemorragia ocurrida en un cuerpo lúteo o en otro quiste funcional. La paciente inicia un dolor pélvico súbito. La imagen presenta variaciones según el tiempo de los componentes hemáticos. Se han descrito hallazgos típicos como son: una masa quística compleja con un patrón reticular de ecos internos y o un área sólida con márgenes cóncavos que no demuestran flujo interno. Se describe como: red de pesca, tela de araña, de aspecto esponjoso y desordenado. La pared del quiste puede variar en grosor y puede presentar flujo circunferencial. También pueden presentar un nivel de fluido en su interior.

Su apariencia en una resonancia magnética es variable, en su mayoría demuestra una señal de baja intensidad en T1, con una apariencia heterogénea en T2. Cuando no presentan la apariencia clásica descrita, pueden semejar una variedad de masas sólidas o mixtas. El patrón reticular se puede distinguir de los septos internos, debido a que las líneas reticulares son finas y no atraviesan

el quiste por completo. Los coágulos dentro del quiste también se deben diferenciar de nodularidad en la pared.

En las neoplasias, esta nodularidad presenta contornos convexos y vascularidad interna. En el caso de que ocurra ruptura, se observa un hemoperitoneo y se debe descartar un embarazo ectópico. Se espera que estos quistes resuelvan en 8 semanas.

Las mujeres en edad reproductiva, no requieren seguimiento especial en aquellos que miden 5 cms o menos. Para aquellos mayores de 5 cms, aunque presenten hallazgos típicos, se deben seguir con ultrasonido en 6 a 12 semanas.

Una mujer en su postmenopausia nunca debe desarrollar un quiste hemorrágico, y en estos casos se debe realizar cirugía. En la menopausia temprana, puede ocurrir alguna ovulación, y en este caso se debe dar seguimiento en 6 a 12 semanas.

El manejo es conservador y de soporte ya que estos quistes tienden a romperse causando hemoperitoneo y en ocasiones hasta cuadros de hipotensión.

10.4.2) Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

Corresponde a una complicación iatrogénica posterior al uso de drogas para infertilidad. Ocurre durante la fase lútea del ciclo o el embarazo temprano, en cuyo caso persiste o empeora la situación. La incidencia va desde un 6 a un 50%. La paciente presenta: dolor, distensión abdominal, náuseas, vómitos y aumento de peso.

Ambos ovarios presentarán múltiples imágenes anecoicas, y en ocasiones complejas debido a hemorragia. Hay además ascitis, o derrame pleural. Se observa un patrón de rueda dentada en el ovario, lo cual se ha descrito en las tomografías o resonancias, con una localización periférica de los folículos, rodeando un área central de estroma.

Si existe sospecha de neoplasia, se debe realizar RM, en cuyo caso no debe demostrar la presencia de tejido blando alrededor del ovario. En la tomografía se demuestra una mayor atenuación en el caso de haber ascitis posterior a una hemorragia con ruptura.

El cuadro tiende a ser auto limitado, pero existen casos severos que amenazan la vida de la paciente. El tratamiento es de soporte y conservador. Se debe realizar cirugía en casos de torsión, lo cual ocurre en un 7.5% aproximadamente.

10.4.3) Endometrioma

Son quistes secundarios a la endometriosis, la cual es la presencia de endometrio funcional fuera de la cavidad uterina. En las mujeres de edad reproductiva habrá dolor pélvico, usualmente cíclico, y sufren de infertilidad. La edad promedio es de 25 a 29 años. En un 5% de los casos ocurre en la postmenopausia en aquellas usuarias de terapia hormonal.

Se presentan como quistes uni o multiloculares complejos, con ecogenicidad interna de baja densidad por la presencia de un contenido hemorrágico homogéneo. Pueden ser uni o bilaterales y se pueden ver dentro o fuera del ovario. Se puede apreciar una nodularidad en su pared. Al Doppler, no presentan vascularidad interna. Una pequeña parte de ellos puede presentar fluido anecoico en su interior.

Cuando son crónicos, se pueden observar de apariencia sólida en las tomografías o RM, los cuales tienen alta especificidad para su diagnóstico. Se usa la secuencia T1 para eliminar componentes grasos que puedan confundir el diagnóstico. Los productos hemáticos se observan con las señales T1 y T2. El uso de medio con Gadolinio, no aporta mayor información debido a su patrón heterogéneo. Algunas veces la pérdida de señal en la secuencia T2, o "sombreado" demuestra que el endometrioma es crónico. La presencia de esta imagen y de múltiples lesiones quísticas hiperdensas en T1, sugieren el diagnóstico.

El tratamiento puede ser expectante, médico o quirúrgico según la severidad de los síntomas. Se da tratamiento hormonal para manipular el ciclo menstrual, se puede realizar laparoscopia si hay deseos de fertilidad, pero el tratamiento definitivo es la histerectomía y salpingooforectomía.

10.4.4) Quistes para ováricos

Son quistes benignos, intraperitoneales, mesoteliales. Consisten el 10-20% de todas las masas anexiales, y usualmente se encuentran hacia la tercera o cuarta década de la vida. Estos quistes provienen del ligamento ancho del útero y están localizados adyacentes a las trompas de Falopio. Pueden ser de diferentes tamaños, pero en su mayoría tienen un promedio de 8 cms, y pueden ser uni o bilaterales.

Al ultrasonido, aparecen como imágenes anecoicas, uniloculares, redondas u ovaladas, separadas del ovario ipsilateral. En algunas ocasiones es difícil diferenciar de un quiste de ovario. Se puede aplicar presión con el transductor o manual para observar cómo éste se separa del ovario.

En una RM en T2 presentan una señal brillante que lo rodea y en T1 una señal de baja intensidad sin componente sólido o engrosamiento en su pared. De forma ocasional puede ocurrir una torsión o mostrar una señal alta en T1 debido a hemorragia.

10.4.5) Hidrosalpinx

La dilatación quística de la trompa, sea hidrosalpinx, piosalpinx o hematosalpinx, se pueden confundir con lesiones quísticas del ovario. Ocurre por un bloqueo en la trompa de Falopio, generalmente *secundario a enfermedad pélvica inflamatoria o endometriosis*.

En el ultrasonido se observa una estructura tubular separada del ovario adyacente. Ciertos signos ayudan a identificar como lo son: collar de cuentas, es decir, múltiples pliegues de la mucosa que se proyectan en la pared, e indentaciones conocidas como el signo de la cintura.

En la RM se observa una mejor anatomía de la trompa. En el caso del piosalpinx, secundario a una enfermedad pélvica inflamatoria, se presentará con dolor pélvico así como síntomas constitucionales. El hematosalpinx demostrará ecos internos, con alta densidad en la tomografía y hallazgos atípicos en la RM debido a los productos hemáticos.

10.4.6) Torsión anexial

La torsión anexial es una condición seria que genera dolor en varios grados de severidad y se acompaña de vómitos. Es la quinta causa de emergencia quirúrgica en ginecología con una prevalencia del 2.7%. La torsión involucra el ovario, la trompa o ambas estructuras en su pedículo vascular, pero usualmente ocurre en el anexo que contenga una lesión en un 50 a 80% de los casos ya sea un quiste de ovario, un tumor benigno de ovario o un hidrosalpinx, aunque también ocurre en un anexo normal, en especial en niñas prepuberales.

Los factores de riesgo para que ocurre son: una masa ovárica, hipermovilidad de las estructuras anexiales y el antecedente de ligadura tubaria. Las estructuras más comúnmente asociadas son los quistes del cuerpo lúteo o quistes foliculares. Las masas ipsilaterales que cursan con torsión por lo general miden más de 5 cms. El tumor más comúnmente asociado es el quiste dermoide en un 20% de los casos. Es inusual que ocurra en quistes menores de 5 cms.

La imagen que se presenta depende del grado y duración de la torsión. Aunque el ultrasonido vaginal se prefiere, la tomografía puede dar una clara imagen de la anatomía y el pedículo. En el ultrasonido se observa un gran ovario edematoso, con apariencia quística debido a necrosis o hemorragia. Si

existe una masa en el ovario, el resto de tejido ovárico se observará desproporcionalmente agrandado. Los folículos se desplazan a la periferia y pueden contener restos por hemorragia.

Si es la trompa la que sufre torsión se observa una imagen picuda. El hallazgo clásico esperado es la ausencia de flujo arterial al Doppler, aunque en casos tempranos y parciales puede ser normal. También se aprecia una disminución o ausencia del flujo diastólico y ausencia de flujo venoso o disminución de éste, lo cual es un hallazgo clásico.

El pedículo vascular puede mostrar el signo del remolino y ocurrir un cambio brusco en el flujo Doppler, de estar presente a ser ausente. Una tomografía puede demostrar una masa anexial, un pedículo vascular torsionado y un anexo con localización anormal. El útero puede desviarse hacia el anexo afectado. La RM mostrará un anillo hiperintenso en T1 de un hematoma subagudo en el ovario agrandado.

No es posible confirmarlo por ultrasonido en un 100%, como tampoco puede ser descartado, aún con el uso del Doppler. Ocurre un compromiso arterial, venoso y linfático, lo que lleva a un edema masivo y congestión. Posteriormente puede ocurrir infarto de la estructura. Si la torsión involucra un ovario sano, el edema agranda el ovario perdiendo su forma oval característica, tornándose redondo o globular. Otro hallazgo típico, en especial en adolescentes, es la presencia de varios quistes redondos de más de 25 mm de diámetro en la periferia del ovario agrandado. Por tanto, la torsión en un ovario normal, en una adolescente, se presentará como un agrandamiento unilateral del anexo con quistes periféricos dilatados.

Si la torsión ocurre en un ovario hiperestimulado, después de inducir la ovulación, la característica sonográfica será un ovario con su parénquima edematoso con apariencia distinta a su contralateral. Si la torsión ocurre en un quiste de ovario o un hidrosalpinx, la pared, los pliegues de mucosa y los septos del quiste se observarán edematosos.

Si ocurre un infarto hemorrágico, se observará un fluido ecogénico en los quistes. Algunos con apariencia hiperecogénica correspondiente a sangre, también es posible de observar en el saco de Douglas.

Puede ser difícil identificar una torsión en un ovario con un teratoma quístico maduro debido a la sombra típica que ofrece este tumor.

El Doppler color no aporta mayor información al diagnóstico. La señal de color se puede identificar en la periferia o central. Si persiste un flujo arterial, puede corresponder a estadios menos completos de torsión, por lo tanto la presencia de flujo Doppler no excluye el diagnóstico de una torsión.

El manejo puede incluir laparoscopia en caso de ausencia de infarto de la estructura o en caso contrario una salpingooforectomía

10.4.7) Edema masivo del ovario

Esta entidad ocurre cuando hay una torsión parcial o intermitente que lleva a una obstrucción venosa o linfática. Generalmente ocurre en adultas jóvenes con historia de larga data de dolor pélvico intermitente, unilateral. El involucro del ovario derecho se da en un 75% de los casos, y es debido al aumento de la presión en este ovario en relación al lado izquierdo, lo que lo predispone a presentar mayor torsión.

Al Ultrasonido se verá un ovario agrandado, edematoso, con folículos en su periferia. El ovario mantiene su forma ovoide. Al examinar el ovario afectado la paciente mostrará dolor de ese lado. El Doppler color puede demostrar presencia de flujo, aunque algunas ondas pueden ser difíciles de obtener, la presencia del flujo no excluye el diagnóstico de edema masivo del ovario.

Esta entidad puede ocurrir con una lesión de ovario preexistente. La RM puede mostrar una baja señal en el estroma ovárico en T1 y una alta señal en T2. Se aprecia una atenuación central del ovario. Debido a que es importante excluir la presencia de un tumor en el ovario, el manejo debe incluir detorsión y si es posible biopsia por congelación.

10.5 Masas anexiales en embarazo

Debido al uso del Ultrasonido como medio de diagnóstico en la paciente embarazada, las masas anexiales se han identificado con mayor frecuencia en los últimos 20 a 30 años. Análisis recientes han determinado el manejo óptimo en estos casos. La prevalencia reportada va del 1 al 2% o en algunos informes hasta un 4%.

Anteriormente, se detectaban hasta el momento de la cesárea o hasta que se volvieran sintomáticas. No ha de ser sorpresivo, que al encontrarse de forma tardía en el embarazo, presentaran mayores complicaciones como: ruptura, torsión u obstrucción de la labor, o con mayor riesgo de malignidad. Hoy en día, el uso del ultrasonido ha permitido el hallazgo incidental de estas masas, con resolución espontánea y sin repercusiones en el embarazo.

De las masas anexiales detectadas, la mayoría corresponde a quistes funcionales, esto en relación a la edad de la paciente. En orden descendente, durante el embarazo se encuentran: quistes funcionales como folículos, quistes del cuerpo lúteo o teca luteínicos, teratomas quísticos maduros, cistadenomas serosos, quistes para ováricos, cistadenomas mucinosos, endometriomas y tumores malignos.

Masas quísticas menores de 5 cms detectadas en las primeras 16 semanas de embarazo son en su mayoría funcionales y casi siempre resuelven de forma espontánea. Es posible que la masa persista más allá de las 16 semanas, con mayor riesgo de ser neoplásica y por tanto, requerir intervención quirúrgica. Los casos de malignidad pueden ocurrir en un 2 a 3% en el embarazo, ocupando la quinta causa de cáncer en embarazo. Los tumores de ovario de bajo potencial maligno o borderline se incluyen en esta categoría.

Ciertos estudios demuestran una malignidad por cada 54,644 nacimientos. Notablemente, la mayoría corresponde a la categoría de bajo potencial maligno. El 95% de ellos y el 83.8% de las malignidades invasoras son estadio I. El 40% de los tumores invasores son de células germinales, lo cual es atípico en las mujeres en edad reproductiva. Los reportes anotan que la mayoría de los tumores hallados en general son de bajo grado. La mayoría de tumores de células germinales son dísgerminomas, predominantemente de bajo estadio.

Se han realizado varias categorías: quiste simple, endometriosis, similar al cuerpo lúteo, similar a quiste dermoide, complejo benigno, tipo borderline y sospechosos. Con esto se decide entre un manejo expectante versus quirúrgico. Es posible que el diagnóstico histológico corresponda con el diagnóstico sonográfico y en caso de duda es posible utilizar la RM.

10.5.1) Diagnóstico

El Ultrasonido utilizará criterios similares a los de la población no embarazada para clasificar las masas anexiales. Las masas complejas, sólidas, con formaciones papilares o nódulos murales son más probablemente malignas. Las masas con flujo aumentado, o índice bajo de resistencia, mayores a 10 cms o un crecimiento de más de 3.5cm por semana, tienen mayor riesgo de malignidad.

Si hay duda diagnóstica se puede recurrir a la RM en vez de la tomografía debido a la mejor resolución en tejidos blandos y la habilidad de evitar la exposición fetal a la radiación ionizante debido a que su seguridad no ha sido probada en embarazo.

En la población general, ciertos expertos han desarrollado un índice de síntomas sospechosos de neoplasia como son: dolor abdominal o pélvico, molestias urinarias como urgencia o frecuencia, aumento del tamaño del abdomen o sensación de llenura con dificultad al ingerir alimentos, son comunes que ocurran el embarazo. Por otro lado, el examen físico se dificulta por el útero grávido.

Uno de los indicadores cuando existe una masa anexial puede ser el aumento de los estudios, mismos que se utilizan para tamizaje del síndrome de Down o los defectos del tubo neural. Los antígenos oncofetales como el alfa feto proteína (AFP), hormona coriónica gonadotrófica, deshidrogenasa láctica, estradiol, testosterona y dihidroepiandrosterona, se involucran en el desarrollo fetal normal, pero se elevan en casos de placentación anormal o la presencia de un feto anormal. Esta elevación también se puede deber a tumores de células germinales o del estroma de cordones sexuales.

El aumento de la AFP aparece en tumores de células germinales como los tumores del seno endodérmico, tumores embrionarios o tumores mixtos de células germinales. Los valores típicos en tumores de células germinales son de 1000 ng/mL a 10,000 ng/mL o >9.0 múltiplos de la media. Esto contrasta con la AFP de 500 ng/mL o 2.0 a 2.5 múltiplos sobre la media en embarazos complicados por defectos del tubo neural. Cuando se dan estos valores se debe sospechar un tumor de células germinales.

El CA125 se ha usado comúnmente como marcador de cáncer epitelial de ovario, el cual se eleva en el 50% de los tumores en estadio temprano y el 80% de los estadios avanzados. Desafortunadamente, no es específico y se puede elevar con una variedad de condiciones benignas, como el embarazo, en particular en el primer trimestre o postparto inmediato.

Entre las 15 semanas y el parto, un valor elevado (1000 a 10,000) no puede atribuir solo al embarazo. Si hay persistencia de una masa con un CA125 elevado antes del primer trimestre, se debe estudiar por malignidad. Una elevación modesta, entre 75 y 150, puede aún estar relacionada al embarazo en sí o un tumor de ovario con pobre expresión, por lo que pierde su capacidad discriminativa.

Otro marcador tumoral es la proteína humana epidídimal 4 (HE4), el cual, se ha utilizado en conjunto con el CA125. Los valores en embarazo son menores a <300pM, mientras que el 50% de las mujeres con cáncer de ovario tienen valores de >500pM.

Otro estudio, el Ova 1 detecta el 79% de tumores en estadio I y todos en estadios II/III. Usa un inmunoensayo sérico con 5 marcadores diferentes como microglobulina, transtiretina, apolipoproteína A1, b-2 micro globulina, transferrina, y CA125. Nunca se ha usado en el embarazo.

10.5.2) Diagnóstico Diferencial

Se debe realizar un diagnóstico diferencial según los hallazgos del Ultrasonido, la presentación clínica y el potencial uso de marcadores tumorales.

La mayoría de quistes corresponden a quistes simples de menos de 5 cms de tamaño. Éstos son funcionales o tal vez cistadenomas mucinosos uniloculares. Cuando la masa presenta algún dato de complejidad, el diagnóstico se expande a: un cuerpo lúteo, teratomas, endometriomas o quistes de la teca luteínica. Si la masa es sólida puede corresponder a un fibroma o leiomioma.

Menos de un 5%, de las masas diagnosticadas en el embarazo serán malignas. De ellas, el 50% serán tumores epiteliales, un tercio de tumores de células germinales y del estroma de cordones sexuales u otros como sarcomas o enfermedad metastásica. La distribución es diferente a la población general, donde los tumores de células germinales son menos del 5%, representando la edad más joven de pacientes diagnosticadas en el embarazo.

Los tumores epiteliales se distribuyen de igual forma en los malignos y los de bajo potencial maligno. El 75% de los tumores de células germinales en el embarazo son disgerminomas. Los de las células de la granulosa y de Sertoli-Leydig son el 50 y 33% de los tumores de los cordones sexuales en embarazo.

10.5.3) Riesgos en el embarazo

Cuando se decide realizar cirugía, se debe contemplar el riesgo materno y fetal. No hay suficientes estudios randomizados de embarazadas que comparen la cirugía versus la observación. Siempre es necesario que un equipo multidisciplinario decida sobre cuándo realizar la cirugía.

Si se realiza cirugía durante el embarazo o aún en el postparto, habrá riesgos intra y peri operatorios. Reportes previos han dado a conocer que la cirugía electiva es segura y no está asociada a mayor riesgo de prematuridad, aborto, ruptura de membranas o parto pretermino. Esto contrasta con aquellos procedimientos realizados de emergencia. Se ha visto en estos últimos casos mayor riesgo de parto pretermino: 22% versus 3.8%.

Según la sospecha clínica de malignidad, el retraso de la cirugía se puede realizar, sin embargo, siempre estará latente el riesgo de retrasar el tratamiento en caso de malignidad, una torsión, ruptura u obstrucción de la labor. La torsión ovárica es más común, hasta un 60%, entre la 10 y 17 semanas, y reportada hasta un 5% de las embarazadas con masa anexial. La tasa es mayor, hasta 20% para

masas de 6 a 8 cms. La ruptura del quiste y obstrucción de la labor son complicaciones menos comunes.

10.5.4) Manejo quirúrgico

Aunque aún no hay guías claras, se garantiza cirugía para masas que persistan en el segundo trimestre y de más de 10 cms, asintomáticas, sólidas o con componentes mixtos sospechosos de malignidad.

Las metas de la cirugía incluyen remover la masa y evitar complicaciones en el embarazo, obtener un diagnóstico definitivo, y en caso de malignidad, obtener un estadiaje. De igual forma a la población general, la cirugía inicia con la toma de una muestra de líquido peritoneal y una exploración completa del abdomen, con especial atención al ovario contralateral.

Se debe minimizar la manipulación al útero que pueda aumentar el riesgo de desprendimiento placentario, labor prematura o pérdida fetal. En caso de baja sospecha de malignidad se puede realizar cistectomía en vez de salpingooforectomía. En caso de confirmar malignidad se debe completar la cirugía, siempre tomando en cuenta la potencial morbilidad neonatal.

En las pacientes con un teratoma inmaduro grado 1, se inicia terapia adyuvante en los casos avanzados. Se realiza además biopsia del ovario contralateral en caso sospechoso. En caso de metástasis se realiza la cito reducción de intervalo después de quimioterapia tras completar el embarazo.

El momento ideal para la cirugía es al inicio del segundo trimestre, cuando la organogénesis se ha completado, el riesgo de aborto espontáneo es menor, y es posible que los quistes funcionales hayan resuelto. En este momento del embarazo la placenta, y ya no el cuerpo lúteo, es responsable de producir progesterona, por lo que en caso de requerirse ooforectomía o cistectomía que remueva esta estructura no afectará el embarazo, y si debe ser removido antes de las 8 semanas se requerirá suplementar.

Independiente del momento del embarazo, se debe monitorizar al feto: en primer trimestre la frecuencia cardiaca y en segundo trimestre con un feto viable, se debe realizar monitoreo continuo con la capacidad de realizar cesárea de emergencia en caso necesario. El papel de los tocolíticos profilácticos en estos casos no está claro aún.

En los últimos años se ha propuesto realizar cirugía mínimamente invasiva con laparoscopia o cirugía robótica. En comparación con la laparotomía, el tiempo de recuperación es menor, menor morbilidad, menor dolor, aunque puede producir cambios fisiológicos en el embarazo. Debido a la presión intraabdominal hay una disminución del retronó venoso y el gasto cardíaco, dando como resultado una menor perfusión uterina que puede llevar a hipotensión e hipoxia en el feto.

Por otro lado, la absorción de dióxido de carbono puede llevar a acidosis fetal. También es preferible realizar una incisión en cuadrante superior izquierdo para evitar perforar el útero con la aguja de Veress o el trocar. Los últimos estudios confirman que a cirugía menos invasiva es más segura para la madre, sin embargo, una reciente base de datos de Cochrane indica que los estudios son escasos para realizar conclusiones y se requieren más estudios.

10.5.5) Manejo Conservador

El manejo conservador es aceptable y razonable en ciertos casos. Un estudio con más de 120000 nacimientos identificó a 63 pacientes, es decir, un 0.05% con masas de más de 5 cms. De ellas 29% tuvieron cirugía anteparto y un 71% tuvieron remoción del quiste durante la cesárea. No hubo diferencia en cuanto a morbilidad en los dos grupos. Los diagnósticos por ultrasonido fueron similares por tanto, el manejo conservador es una adecuada opción. De este grupo descrito, 4 de ellas requirió cirugía de emergencia por torsión, 19 tuvo cirugía postparto y 2 tuvieron cesárea por obstrucción de la labor. Se concluyó que las complicaciones son raras y el manejo expectante es seguro.

10.6 Masas en adolescentes

Las lesiones pediátricas de ovario ocurren en 2 a 5 casos por cada 100,000 niñas por año. Estas lesiones, aunque son poco comunes abarcan desde quistes funcionales con torsión hasta tumores benignos o con alto potencial maligno. Los quistes funcionales son los más frecuentes, hasta un 45% de las patologías anexiales.

Ocurren en dos picos de edad: fetal/neonatal, por el estímulo materno hormonal y en la premenarquia debido a la ovulación disfuncional que caracteriza el período inicial de la menarca. Es posible detectar quistes en útero hasta en un 30% de los casos donde los fetos tienen quistes mayores a 1 mm por el estímulo placentario y materno hormonal. En la etapa prepuberal son poco comunes y si existen se deben estudiar por riesgo de malignidad.

En las niñas post menraquicas son comunes los quistes foliculares y del cuerpo lúteo debido a ciclos anovulatorios. En ocasiones son hallazgos incidentales o se detectan por dolor pélvico. En ocasiones pueden ocurrir síntomas de precocidad sexual o virilismo.

Probablemente la frecuencia está subestimada, y los quistes funcionales son los más frecuentes: del 17.1–43.6% de todas las causas quirúrgicas en edad pediátricas. Los quistes foliculares son el 10.0–17.2%, cuerpo lúteo el 14.2–26.4%. Las lesiones quísticas se detectan de forma incidental en el 2–5% de las niñas prepuberales, siendo la mayor parte en el período neonatal, más que en la niñez debido al estímulo hormonal materno y placentario. La incidencia en el período prenatal se ha descrito hasta en un (30%), lo cual es desproporcionalmente alto, siendo en el período neonatal apenas 1 por cada 100,000 nacimientos. Se considera que hay una involución o una torsión silente al final del embarazo o al nacer.

La incidencia desciende en la niñez temprana como consecuencia de los bajos niveles de gonadotropinas y estríol, pero aumenta de nuevo en la adolescencia por la actividad ovárica. La menarca temprana se asocia con disfunción ovulatoria, por lo que aparecen quistes por ovulaciones anormales o cuerpo lúteo persistente, de ahí que sean tan comunes.

Los quistes funcionales pueden ser asintomáticos o asociarse a irregularidad menstrual, dolor pélvico, constipación o síntomas urinarios. Se debe hacer diagnóstico diferencial con enfermedades de transmisión sexual, embarazo o endometriosis.

El diagnóstico preoperatorio en niñas y adolescentes incluye: ultrasonido, y laboratorios para estudio de marcadores tumorales. La exactitud del ultrasonido, la tomografía y la RM es de 77%, 87% y 97%, respectivamente.

El tamaño de la masa no se relaciona a su agresividad, hallándose en ocasiones por arriba de la sínfisis púbica y desarrollándose en el abdomen. Según la literatura no existe una guía específica para adolescentes, pero se deben considerar ciertos parámetros: edad de la paciente, presentación clínica, el tamaño y el aspecto sonográfico de la lesión.

10.6.1) Tratamiento

Las opciones terapéuticas incluyen: observación, terapia hormonal, drenaje percutáneo, y enucleación quirúrgica. Los quistes foliculares, debido a su influencia hormonal, resuelven en 4 a 6 semanas en promedio, y sólo un pequeño grupo de ellos requerirá cirugía. Los quistes menores de 5 cms con hallazgos sonográficos no sospechosos y estudios bioquímicos normales, es posible observarlos.

La cirugía, aunque no es una regla, es para aquellos quistes de más de 5 cms, fallo en resolver de forma espontánea, los que sean complejos o sólidos indicativos de malignidad. Se debe preferir la cirugía conservadora para cuidar la fertilidad. Si todos los parámetros apuntan a benignidad, y la masa es pequeña, es válido realizar escisión de la misma. El tratamiento conservador consiste en enuclear con reconstrucción del ovario. Si la lesión es grande será difícil conservar el ovario y deberá realizarse ooforectomía., tratando de conservar la trompa ipsilateral.

La ooforectomía es también la opción en casos de torsión. Algunos autores han descrito la detorsión para conservar el desarrollo folicular. Hay un debate en cuanto a la fijación profiláctica del ovario contralateral. Se ha descrito que pacientes con ooforectomía tienen la misma tasa de fertilidad que sus controles en la población general.

En la práctica convencional hay tendencia a la cirugía conservadora y al mayor uso de laparoscopia en lesiones benignas en niñas. Se ha descrito menor formación de adherencias con esta técnica, aunque algunos cirujanos aún prefieren la laparotomía para lesiones de mayor tamaño por dificultad técnica y el riesgo de malignidad.

El ultrasonido y la tomografía son útiles para diferenciar quistes funcionales de otras condiciones quirúrgicas que generen dolor pélvico. La cirugía se reserva para las lesiones complejas, sólidas, sospechosas, mayores de 5 cms o persistentes. El tamaño aún es una controversia, hay autores que prefieren dar manejo conservador a lesiones no sospechosas de menos de 10 cms, con la paciente estable. La meta será remover la lesión preservando el ovario para mantener esteroidogenesis y fertilidad.

10.7 Bibliografía

Ackerman, Susan. Irshad, Abid. Lewis, Madelene. Anis, Munazza. Ovarian Cystic Lesions A Current Approach to Diagnosis and Management. *Radiol Clin N Am* 51 (2013) 1067–1085

Unexpected Gynecologic Findings During Abdominal Surgery. *Curr Probl Surg* Abril 2012;49:195-251

Gurdeep, Mann. Byrne Angela. Garden, Anne. Gynaecological Causes of Pelvic Pain. *Medical Radiology. Diagnostic Imaging*. 2011. Pags 173 – 206

Horowitz, Neil. Management of Adnexal Masses in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* Volumen 54, 2011, Número 4, 519–527

Levine, Deborah et al. Management of Asymptomatic Ovarian and Other Adnexal Cysts Imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*: Volumen 256: Número 3—Septiembre 2010

Valentin, Lil, Callen, Peter. ultrasound Evaluation of the Adnexa. *Ecografía en Ginecología y Obstetricia*. Callen. 5 Edición, 2009. Pags 968 – 985

Bottomley, Cecilia. Bourne, Tom. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009) 711–724

Spinelli, M. di Giacomo, M. Cei, N. Mucci. Functional Ovarian Lesions in Children and Adolescents: When to Remove Them. *Gynecological Endocrinology*, Mayo 2009; 25(5): 294–298

Guerriero, Stefano et al. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of extrauterine pelvic diseases. *Expert Rev. Obstet Gynecol* 3(6), 731–752 (2008)

Guerriero, Stefano et al. The diagnosis of functional ovarian cysts using transvaginal ultrasound combined with clinical parameters, CA125 determinations, and color Doppler. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 110 (2003) 83–88

Tema XI: Síndrome de Hiperestimulación Ovárica

11.1 Introducción

El SHO es una complicación iatrogénica por estimulación ovárica, como su nombre lo indica, y puede ser una amenaza para la vida. Se pueden dar casos severos en los que ocurre ascitis masiva, agrandamiento de los ovarios, derrame pleural, desbalance de electrolitos, hipovolemia, hipotensión y oliguria. Comprender este síndrome permitirá y facilitar la individualización de protocolos utilizados en fertilización in vitro y así minimizar su ocurrencia.

Esta complicación usualmente ocurre durante la fase lútea o al inicio de un embarazo. Fue descrito por primera vez en 1943 como el "síndrome de hiper luteinización masiva de los ovarios" cuando se utilizaban las formas tempranas de gonadotrofinas, es decir, aquellas que se obtenían del suero de hembras embarazadas, una preparación de suero de la glándula pituitaria de ovejas, u orina de mujeres embarazadas, todos utilizados para inducir o estimular la ovulación.

El primer caso fatal fue descrito en 1951 con falla renal oligurica como la primera complicación que llevó a la muerte de la paciente. Desde que se dieron las descripciones originales del síndrome, se ha conocido este síndrome como una potencial complicación por cualquier agente utilizado para estimulación ovárica. Hoy en día debido a la agresividad de los protocolos utilizados en la fertilización in vitro, así como la crio preservación, con la meta de obtener un número suficiente de oocitos y embriones, existe un riesgo elevado que ocurra.

Este síndrome se puede pensar como la pérdida de control sobre la hiperestimulación ovárica terapéutica. Se ha convertido en una entidad más reconocida debido al alto número de mujeres que utilizan las técnicas de reproducción asistida.

Las formas más severas conllevan serias complicaciones y con frecuencia requieren manejo en una Unidad de Cuidado Intensivo.

La estimulación ovárica controlada se usa con gran frecuencia en las técnicas de reproducción asistida para lograr una mayor cantidad de oocitos. Aunque la estrategia mejorará el pronóstico reproductivo, existe el riesgo de iatrogenia con este síndrome. Se han evaluado estrategias para predecir y prevenir el SHO, sin embargo, aún faltan estudios controlados. El conocimiento de la fisiopatología permitirá mejorar su manejo y prevención.

11.2 Incidencia

La prevalencia de estos casos es pequeña, con valores reportados de 0.5% a 5% de los ciclos ováricos estimulados. Se debe tener en cuenta que esta condición tiene el potencial de ser fatal, con una mortalidad estimada de 1/450,000 –50,000 pacientes. Por ello, los especialistas en cuidados intensivos se deben familiarizar y reconocer las manifestaciones clínicas y pronósticos potenciales.

Las formas severas y moderadas ocurren en un 3 a 10% de todos los ciclos asistidos, y en pacientes de alto riesgo la incidencia puede llegar hasta un 20%.

La forma más común ocurre unos pocos días después de la ruptura folicular o aspirado de folículos para FIV cuando se ha realizado un crecimiento folicular estimulado o inducido por la administración de gonadotrofinas o rara vez, con citrato de clomifeno. Los agonistas de la GnRH no causan este síndrome, pero típicamente se usan en combinación y pueden exacerbar el proceso. También se han descrito casos inusuales de forma espontánea que se pueden presentar en ausencia de tratamientos inductores o estimulantes, al inicio de un embarazo, o debido a una mutación del receptor de la hormona folículo estimulante.

11.3 Fisiopatología

La causa precisa del SHO es desconocida aún, y es motivo de controversia, sin embargo, la respuesta ovárica está directamente relacionada con el riesgo del síndrome. Los niveles elevados de estradiol son importantes en este escenario, pero no son suficientes por sí solos, para causar el síndrome, sin embargo, en presencia del aumento de hCG, llevan a una mayor expresión de reguladores transmembrana que permiten un cambio masivo en los fluidos corporales a través de canales iónicos del epitelio.

También existe evidencia del aumento de mediadores de inflamación, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y activación del sistema renina-angiotensina. El VEGF juega un papel vital en la fisiopatología del síndrome, con un mecanismo de acción asociado a la hCG, actuando a nivel de los complejos en las uniones celulares en el endotelio. También aumenta en el fluido folicular en las pacientes que tienen maduración folicular y se utiliza hCG, en comparación con las que usan un agonista de GnRH.

La fisiopatología se caracteriza por un aumento en la permeabilidad capilar que permite el paso de fluido del compartimento vascular, con acumulo en un tercer espacio y deshidratación intravascular. La causa se desconoce pero se han asociado citoquinas vaso activas secretadas en exceso por los

ovarios hiperestimulados, y se cree que estos factores ováricos se secretan por el cuerpo lúteo en respuesta al estímulo de la hormona coriónica gonadotrófica (hCG).

Las citoquinas pro inflamatorias: IL-1b, IL-6, IL-8, y el factor de necrosis tumoral se han implicado como mediadores en la respuesta de fase aguda, lo cual es caracterizado por el aumento de la permeabilidad capilar, tal y como sucede en el SHO. El factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF, también conocido como factor de permeabilidad vascular, ha emergido como de los factores más implicados en la fisiopatología del síndrome. El VEGF es una citoquina angiogenica, el cual actúa como un potente estimulador del endotelio vascular y juega un rol integral en el crecimiento folicular, la función del cuerpo lúteo y la angiogénesis del ovario.

En los humanos, la administración de hCG aumenta la expresión del VEGF en las células de la granulosa-luteínicas. El aumento en las concentraciones del VEGF en el suero, en el líquido peritoneal y fluido folicular, así como las IL-6, y la IL-8, se han correlacionado con el desarrollo del síndrome y su severidad.

La inhibición de la permeabilidad vascular, parece ser un abordaje terapéutico atractivo para prevenir y tratar el SHO.

11.4 Cambios hemodinámicos

Las manifestaciones clínicas se originan de una combinación de la disminución del espacio intravascular y el acúmulo de fluido rico en proteínas en las cavidades corporales y el espacio intersticial. Este tercer espacio crea una depleción del espacio intravascular. La pérdida del volumen intravascular lleva a cambios hemodinámicos manifestados como: hipotensión, taquicardia severa y disminución de la perfusión renal, así como hemoconcentración. Esta última asociada al aumento de la coagulabilidad en sangre es responsable de fenómenos tromboticos arteriales y venosos en estas pacientes.

La pérdida del volumen intravascular combinado con la disminución de perfusión renal resulta en anomalías de electrolitos: hipercalemia, hiponatremia, aumento en el hematocrito y glóbulos blancos y disminución en el aclaramiento de creatinina. El síntoma más común del SHO, el cual es el discomfort abdominal, se debe al desarrollo de ascitis. El acumulo de fluido rico en proteínas en la cavidad peritoneal lleva a la distensión abdominal y al aumento de la presión intraabdominal (PIA)

El aumento de la PIA tiene efectos adversos en la función de órganos comprometiendo la función respiratoria, cardiovascular, renal, gastrointestinal, hepática y en la homeostasis en general. El

entender esta condición permite conocer el manejo del SHO. Los cambios en la PIA tienen impacto importante en la función renal y la producción de orina. Uno de los primeros signos del aumento de la PIA, es la oliguria, lo cual ocurre con presiones de 15 a 20 mmHg. La disfunción renal secundaria a esta presión aumentada lleva a disminuir el gasto cardíaco, compresión de vasos renales y parénquima y disminución del flujo renal, así como redistribución del flujo de la corteza a la médula.

Los estudios experimentales han demostrado que una PIA >15 a 20 mmHg se ha asociado con una disminución de la tasa de filtrado glomerular y oliguria, lo cual progresa a anuria cuando los valores exceden 30mmHg. Lo mismo ocurre con el flujo a nivel de los intestinos. La compresión venosa inicial provoca náuseas y diarrea debido al edema en el parénquima.

La PIA aumentada lleva a disminución de la perfusión tisular en bazo e hígado, lo que originará hipoxia. En estudios animales se ha visto una disminución del flujo en la arteria hepática y la vena porta con presiones de 10mmHg y una disminución en el flujo mesentérico con PIA 20 mmHg. El edema hepático se manifiesta como alteración de las pruebas de función hepática.

El aumento de esta presión lleva a elevar el diafragma lo que aumenta las presiones intratorácicas y de la pleura, llevando a una disminución de la compliance pulmonar. Por ello, la función pulmonar se afecta en el SHO severo. Además ocurre acumulo de fluido en pleura y un edema intersticial. Se cree también que este derrame pleural es debido al paso de líquido peritoneal que provoca ascitis, aunque no siempre ocurre, sin embargo, el hidrotórax solo no tiene causa clara.

11.5 Síndrome Compartimental

El SHO debe considerarse in síndrome compartimental abdominal. La hipertensión intraabdominal se considera cuando existe un aumento sostenido de la PIA de más de >20mmHg, lo cual se asocia a disfunción orgánica. Los factores asociados son: exceso de administración de fluidos lo cual aumenta el tercer espacio. Se considera que la medición de la PIA es un factor que pueda correlacionarse con la severidad del síndrome.

11.6 Clasificación

El estadiaje convencional se ha realizado por hallazgos de laboratorio y síntomas clínicos de la paciente para categorizar la severidad de la enfermedad.

La clasificación más popular la realizó Golan y sus colaboradores (cuadro 11.1). Este Sistema incluyo el uso del Ultrasonido vaginal para estimar tanto el tamaño de los ovarios así como la presencia de

ascitis, lo cual establece un SHO moderado. Varias modificaciones posteriores definieron un grupo crítico o complicado, y agregó una categoría de severidad. Se debe tener en cuenta que el SHO es una situación dinámica.

Box 4 Modified Golan classification for OHSS		
Category	Ovarian Size (cm)	Signs and Symptoms
Mild	<6	Abdominal distention, nausea, vomiting
Moderate	6-12	Ascites
Severe	>12	Ascites/hydrothorax, hypovolemia, hemoconcentration, oliguria, coagulation disorder, shock

Data from Ritchie WG. Sonographic evaluation of normal and induced ovulation. *Radiology* 1986; 161(1):1-10.

Cuadro 11.1 Clasificación de Golan

Una paciente con un SHO moderado puede progresar en horas o días a un caso severo. Por tanto, el manejo de estos casos se debe basar en los síntomas según la clasificación.

En el año 2003, el Comité Práctico de la Sociedad Americana para Medicina Reproductiva propuso una clasificación del síndrome en: leve, con empeoramiento y serio. También se definieron criterios para el manejo ambulatorio o en hospital. La progresión de la enfermedad se reconoce cuando los síntomas persisten, empeoran, u ocurre ascitis, lo cual se demuestra por ultrasonido al aumentar la circunferencia abdominal. La enfermedad seria se definió por la presencia de dolor abdominal más uno o más de estos signos: rápido aumento de peso, ascitis a tensión, inestabilidad hemodinámica, distres respiratorio, oliguria progresiva y anomalías de laboratorio.

Los criterios de laboratorio para una enfermedad seria incluyen: hemoconcentración o hematocrito >45%, leucocitosis en >15,000, sodio en menos de 135mEq/L, potasio mayor a 5.0 mEq/L, elevación de enzimas hepáticas y creatinina sérica mayor a 1.2 mg/dl. De acuerdo con este Comité, muchas pacientes con enfermedad seria requieren hospitalización.

Una clasificación en SHO temprano o tardío según el momento en que se establece, es útil para determinar el pronóstico de los casos. El SHO que se presenta dentro de los 9 días después de la dosis ovulatoria de hCG, demuestra una respuesta ovárica excesiva y un efecto de la hormona exógena administrada para la maduración folicular final. El SHO que se presente después de este período refleja un estímulo endógeno de la hCG debido a un embarazo temprano. La forma tardía será más severa y tarda más tiempo. (Tabla 11.2)

<i>Timing of onset:</i>	<i>Early</i>	<i>Late</i>
Lyons (1994) ²²	OHSS occurring 3–7 days after hCG administration	OHSS occurring 12–17 days after hCG administration
Qasim (1997) ²⁷	OHSS occurring in first 10 days after hCG administration	OHSS occurring from Day 11 onwards after hCG administration
Mathur (2000) ²³ Papanikolaou (2005) ²⁵ Papanikolaou (2006) ²⁴ Lcc (2010) ²¹	OHSS occurring in first 11 days after hCG administration	OHSS occurring from Day 12 onwards after hCG administration
Fabregues (2004) ²⁰ Carizza (2008) ²⁸	OHSS occurring in first 9 days after hCG administration	OHSS occurring from Day 10 onwards after hCG administration
Pau (2006) ²⁶	OHSS in women who did not become pregnant	OHSS presented in women who became pregnant

Tabla 11.2 Clasificación del SHO según momento de aparición

Los estadios avanzados del SHO comparten una fisiopatología hemodinámica con el síndrome compartimental del abdomen. La medición de la PIA puede ser útil para clasificar los estadios, aunque se requieren más estudios para el estadiaje.

11.7 Predictores del SHO

11.7.1) FSH

La FSH regula el reclutamiento cíclico de los folículos, promoviendo la secreción de estradiol por el folículo dominante. Estos folículos producen a su vez inhibina B y estradiol que regula a la baja la secreción de FSH. De esta forma la FSH basal es un marcador indirecto de la reserva ovárica funcional.

11.7.2) Cuenta de folículos antrales

El crecimiento de los folículos es lento y se asocia a un aumento de volumen del oocito, proliferación de la granulosa y expansión de la cavidad antral en respuesta a factores reguladores locales y a la FSH, pero no es afectado por los cambios cíclicos hormonales. La progresión a folículos pre antrales de 2 mm toma unos 6 meses. Los folículos que progresan a una fase antral, es decir, más de 2 mm, son altamente sensibles a la FSH. Estos folículos representan una cohorte capaz de madurar durante la estimulación controlada y por tanto, predecir el desarrollo del SHO.

Se recomienda que la cuenta de folículos antrales se realice entre los días 2 y 4 del ciclo menstrual espontáneo, en ausencia de un folículo mayor a 10 mm. El ultrasonido debe contar todo folículo entre 2 y 10 mm. Se debe tomar en cuenta que es observador dependiente, aunque según la experiencia es reproducible.

11.7.3) Hormona Anti Mulleriana (AMH)

Es detectable desde el nacimiento y aumenta en la pubertad, su valor decrece con la edad siendo indetectable en la menopausia. La AMH es una glicoproteína producida por las células de la granulosa de los folículos pre antrales y antrales, hasta llegar a 6 mm de tamaño. Con el crecimiento folicular, la expresión se disminuye y se hace indetectable una vez que inicia el crecimiento folicular dependiente de FSH.

La AMH juega un papel en la regulación del número de folículos que crecen del pool primordial. Valores mayores indican una cohorte mayor de folículos antrales pequeños, lo que traduce mayor riesgo del síndrome.

11.7.4) Estradiol

El estradiol sérico se usa para monitorizar la estimulación controlada de los ovarios. El aumento del número de folículos reclutados permite el aumento del estradiol sérico. Por si solo no es capaz de inducir un SHO, aunque es considerado como un marcador de la actividad de las células de la granulosa. Valores absolutos altos o el aumento rápido predicen el síndrome.

11.7.5) Número de folículos

El número de folículos refleja el grado de estimulación ovárica. Cuanta más estimulación al momento de administrar hCG, mayor riesgo de SHO. Se deben medir por ultrasonido y de ser necesario tomar medidas preventivas. Estudios señalan entre 15 y 20 como factor de riesgo para el SHO.

11.7.6) Número de oocitos recuperados

Éste será la medida más directa de la respuesta ovárica. Este parámetro se obtiene después de que la paciente recibió hCG.

11.8 Prevención

11.8.1) Albumina u otros expansores de plasma

La albumina puede neutralizar los mediadores de permeabilidad vascular, los cuales pueden ser responsables del síndrome. Otra teoría es que promueve un aumento rápido del volumen

intravascular, lo que puede mantener el volumen a pesar del paso de fluidos por los capilares, evitando hipovolemia y hemoconcentración.

Esta teoría ha sido inconsistente, ya que dos tercios de la albumina que se administra se va a distribuir por la membrana capilar, aún con una permeabilidad normal, aumentando la concentración de albumina en el fluido extracelular. De forma similar, el 16% de los fluidos pasará al espacio extravascular.

Los expansores de volumen intravenosas, excepto los salinos, bajan los niveles de aldosterona y renina en plasma por al menos unas 6 horas, mejorando la función renal. Una única dosis de hCG alcanza una concentración máxima en 12 horas y tarda 5-6 días en ser eliminada de la circulación. La administración de expansores de volumen después de la recuperación de oocitos mejora la función renal y puede ayudar a la excreción de la hormona durante las horas de máxima concentración.

11.8.2) Protocolos con antagonistas

El antagonista de GnRH compite con la GnRH natural por su receptor, causando una supresión rápida y reversible de la liberación de gonadotropinas y constituye una alternativa para la prevención del surgimiento prematuro de la hormona luteinizante durante la estimulación ovárica.

El uso de antagonistas de GnRH permite el uso de protocolos más cortos con menores cantidades de gonadotropinas.

11.8.3) Aspirina

Se considera que la pobre perfusión uterina es causal de infertilidad, por disminución de la receptividad endometrial, y producción de tromboxano en endometrio, la cual es menor en pacientes con técnicas de reproducción asistida. La aspirina inhibe una enzima de la ciclo oxigenasa en las plaquetas, previniendo la síntesis de tromboxano, lo que puede mejorar la tasa de embarazos en las pacientes con TRA. Otros estudios han demostrado una disminución del SHO, así como no disminuye las tasas de embarazo.

11.8.4) Cabergolina y otros agonistas de dopamina

En un estudio, el agonista de dopamina, la cabergolina se utilizó en modelos animales, lo cual inhibió el receptor del VEGF -2. Los autores propusieron que la cabergolina puede inhibir la hiper permeabilidad vascular sin afectar la angiogénesis lútea.

11.8.5) 'Coasting'

Este término se refiere a retrasar las drogas usadas para estimulación ovárica por unos pocos días hasta que sea seguro llevar a cabo la maduración final con la hCG. Este proceso se logra al *descontinuar la administración de gonadotropina mientras se mantienen los agonistas de GnRH y la consecuente espera para administrar la hCG hasta tener estrógenos en un valor deseable*. Una cantidad de células de la granulosa-luteínicas sufren de apoptosis en este proceso, y más aún en folículos mayores y maduros.

Se puede disminuir la expresión del VEGF. Esta técnica no está aceptada por completo. Se ha descrito que el atraso de más de 4 días disminuye de forma importante la calidad de los oocitos, la implantación y por ende los embarazos.

11.8.6) Aspiración unilateral de folículos

La maduración de oocitos en las técnicas de reproducción asistida es un proceso muy importante y ocurre *in vivo* por un estímulo exógeno de LH. La aspiración de un ovario antes de la maduración final se ha propuesto como una intervención que disminuye el riesgo de SHO.

La aspiración puede causar hemorragia intrafolicular y disminuir los niveles de estradiol, progesterona y hCG.

11.8.7) Congelación

El riesgo de sufrir SHO es mayor aún en aquellas mujeres que conciben y se limita a casos en los cuales haya habido exposición a la hCG. Una de las estrategias es limitar el uso de hCG en el momento de estímulo únicamente, evitando una sobreexposición a la hormona natural en caso de embarazo, lo que puede prolongar y empeorar el síndrome.

En la congelación de oocitos u embriones se conservan estos y se transfieren en un ciclo no estimulado.

11.8.8) Reemplazar o reducir hCG

El SHO se eliminaría si no se utilizara la hCG. Para evitar el síndrome, la cancelación del ciclo antes de la maduración folicular final con hCG es una alternativa segura. Sin embargo, esto se asocia a

problemas financieros y emocionales para la pareja. Otra opción es reemplazar la hCG con agonistas de GnRH y así reducir la dosis de hCG.

11.8.9) Ketoconazol

Es capaz de inhibir la enzima esteridogenica en el ovario de la familia p450. En el ovario, actúa en las células de la teca y granulosa, llevando a una disminución de los niveles de estradiol. Sin embargo, faltan estudios para comprobar su uso.

11.8.10) Metformina en Ovarios Poliquísticos

La poliquistosis ovárica se asocia a ciertos cambios hormonales como el hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, así como anovulación. Durante el estímulo de los ovarios controlado, las mujeres con PCO, presentarán una respuesta exagerada y a veces abrupta.

El metabolismo de glucosa en las células de la granulosa dependiente de insulina, es diferente en estas pacientes con anovulación, mientras que su metabolismo de LH dependiente de glucosa es normal.

La Metformina es una biguanida que aumenta la sensibilidad a la insulina no solo en el hígado sino también en los tejidos periféricos. Uno de estos tejidos son las células de la granulosa en los ovarios. La Metformina puede cambiar el metabolismo de la glucosa dependiente de insulina en las células de la granulosa y disminuir la sensibilidad del ovario a la FSH, haciendo menor la respuesta a estímulo ovárico controlado.

Un estudio utilizó dosis de 500 mg a 2000 mg dados unos 4 meses antes del estímulo ovárico y una dosis diaria de mantenimiento hasta la maduración con hCG, hasta la prueba de embarazo o las 12 semanas de embarazo. Se vio que la Metformina disminuye el riesgo de SHO y posiblemente no traiga efecto adverso alguno en el embarazo.

Dos estudios publicados no demostraron efecto alguno en los resultados reproductivos como el número de oocitos recuperados o los nacimientos en mujeres con TRA.

11.8.11) Estímulo leve

La estimulación ovárica extensiva lleva varias semanas con ciertos síntomas no placenteros y efectos adversos en la paciente. El SHO es dependiente del grado de estimulación ovárica y será más

frecuente cuantos más folículos haya. Los protocolos de estimulación que incluyen dosis diaria de FSH de menos de 150 IU lo cual, son menores que las usadas de forma tradicional, causarán menores efectos adversos.

Sin embargo, varios estudios han confirmado que el uso de menores dosis no tiene un efecto significativo en las tasa de embarazo.

11.9 Manejo

El mejor manejo es la prevención. El manejo convencional se basa en cuidados de soporte hasta la resolución espontánea de la condición. Los cuidados básicos son: monitorizar los parámetros clínicos, el manejo del balance de fluidos, tromboprofilaxis y el manejo sintomático de la ascitis.

Se ha propuesto un manejo no quirúrgico del aumento de la PIA y el síndrome compartimental abdominal, para evitar la disfunción orgánica. El manejo incluye 5 metas:

- (1) Evacuar los contenidos intraluminales
- (2) Evacuar las lesiones intraabdominales espacio ocupantes (ascitis)
- (3) Mejorar la compliance abdominal
- (4) Optimizar la administración de fluidos
- (5) Optimizar la perfusión tisular sistémica y regional

Estos conceptos fundamentales son apropiados para las pacientes con SHO y aumento de la PIA.

11.10 Manejo ambulatorio

Las pacientes con manifestaciones leves del síndrome no requieren de tratamientos específicos. El seguimiento es mandatorio para detectar casos que puedan progresar a ser moderados o severos. Algunos casos moderados pueden ser aún ambulatorios, pero requieren una evaluación diaria del peso y circunferencia abdominal, así como examen físico y ultrasonido en busca de ascitis o aumento del tamaño ovárico.

La ingesta oral de fluidos se debe mantener y no debe ser menor a 1 L por día. Deben evitar ejercicios y relaciones sexuales. El reposo absoluto se desaconseja por el riesgo de trombosis. Si hay dolor se debe tratar con acetaminofén u opioides. Los anti inflamatorios no esteroideos no se recomiendan porque pueden comprometer la función renal en estas pacientes.

Si los síntomas empeoran o el peso aumenta a 1 kg/d o más, o decrece el gasto urinario a <500 mL/d, la hematocrito, electrolitos y creatinina sérica. La paciente debe saber que su condición se agrava si ocurre un embarazo. Es posible realizar paracentesis en una paciente ambulatoria.

El manejo ambulatorio es seguro y además es costo efectivo. Cuando se ha realizado un manejo agresivo con paracentesis antes del desarrollo de síntomas como aumento de peso, hemoconcentración, desbalance de electrolitos u anomalías renales, solo un 9.4% de los pacientes finalmente requirió hospitalización para repetir la culdocentesis. Varios estudios han reportado la seguridad de manejar casos severos con paracentesis transvaginal de forma ambulatoria. La intervención temprana para evitar progresión, en vez de esperar de forma pasiva, es un manejo atractivo, sin embargo requiere evaluación prospectiva.

11.11 Manejo hospitalario

Las pacientes con enfermedad severa requieren hospitalización para una monitorización y tratamientos agresivos. Se debe evaluar el estado de hidratación y el sistema cardiorrespiratorio. La circunferencia abdominal y el peso se deben registrar a diario, así como medir ingestas y excretas. La diuresis menor a 1L debe llamar la atención. Se deben medir electrolitos, función renal y hepática, hemograma y pruebas de coagulación.

El estudio sonográfico debe analizar el tamaño de los ovarios, la presencia de ascitis, derrame pleural o pericardico. A las pacientes con síntomas respiratorios sugestivos de hidrotórax, infección pulmonar o embolismo, se les debe realizar placa de tórax y oximetría de pulso. Se debe realizar la b-hCG para diagnosticar embarazo lo antes posible.

El dolor y la ascitis pueden enmascarar una torsión anexial, ruptura ovárica o hemorragia intra abdominal aguda. Para ello es que se requieren laboratorios y exámenes repetidos.

11.12 Manejo de fluidos

El manejo del síndrome es de soporte, se debe reponer el volumen intravascular, mantener la hemostasia y prevenir la hemoconcentración. La hipovolemia potencia los efectos fisiopatológicos de la PIA elevada y predispone a la falla orgánica. El mantenimiento de un volumen intravascular adecuado debe ser la primera prioridad para asegurar una adecuada perfusión de los tejidos. La prioridad será corregir la hipovolemia, hipotensión, oliguria, sin embargo, tomando en cuenta que la administración de volumen puede contribuir al aumento de la ascitis.

La hidratación inicial debe realizarse con un bolo de 1L de solución salina para mantener un adecuado gasto urinario y revertir la hemoconcentración. Si la respuesta al gasto urinario es adecuada y el hematocrito se normaliza, se debe cambiar de dextrosa al 5% a solución salina y mantener un volumen de 125 a 150 mL/hr con un monitoreo cada 4 horas. Si la respuesta no es adecuada se deben suspender los cristaloides e iniciar albumina en dosis de 50 g, se debe pasar por más de 4 horas y repetir cada 4 a 12 horas según necesidad. Se deben evitar diuréticos debido a la depleción de volumen intravascular.

Una vez que la paciente está hemodinámicamente estable, con la hemoconcentración resuelta (hematocrito <38%), se pueden considerar diuréticos como furosemida, (20 mg IV) en combinación con coloides se deben considerar para movilizar el edema del tercer espacio.

Tan pronto como el volumen intravascular y los cambios en electrolitos se han corregido, junto con un adecuado gasto urinario, se puede cambiar a la vía oral. Si tolera la ingesta de líquidos y tiene adecuada diuresis, se podrá egresar.

11.13 Cristaloides hipertónicos

Las soluciones hipertónicas salinas se han usado desde hace varias décadas. La concentración varía de 1.8% a 30%. Su osmolaridad y capacidad de expandir volumen lo hacen útil en ciertos casos. Estas soluciones ayudan a aumentar el volumen plasmático, así como a disminuir la pérdida del fluido micro vascular.

El mecanismo de acción de las soluciones hipertónicas se explica por la osmolaridad del espacio intracelular con respecto al espacio intersticial e intravascular. El volumen de las células endoteliales aumenta por acúmulo de agua. Se ha demostrado un efecto anticoagulante in vitro cuando el 5 a 10% de la sangre se ha reemplazado con solución salina hipertónica al 7.5%, lo cual equivale aproximadamente a 3.5 a 7 mL/kg de solución al 7.5%

Las pacientes con casos severos presentarán (hiponatremia, hipercalemia) al momento de la hospitalización. La hiponatremia puede ser dilucional por hipersecreción de la hormona antidiurética. 1-2 ml/kg/hora de solución salina al 3%, se ha sugerido para aumentar el sodio sérico a 1-2 mmol/hr. Las complicaciones incluyen: acidosis hiperclorémica y falla renal hiperosmolar. Estas soluciones han demostrado ser útiles debido a disminución en la PIA, la necesidad de fluidos y del síndrome compartimental del abdomen secundario a este aumento de presión. La resucitación con fluidos hipertónicos y/o coloides, es una fuerte indicación en pacientes con PIA elevada.

11.14 Paracentesis

Los síntomas causados por ascitis son las causas más comunes para ingresar a las pacientes con este síndrome. Una de las metas es evitar la progresión a un estado de severidad. Aunque la paracentesis no está indicada en toda paciente con SHO, se debe realizar en casos de disnea, distensión abdominal, dolor y oliguria. Se ha sugerido que este procedimiento es la modalidad de tratamiento para condiciones que amenazan la vida y no han tenido respuesta al manejo médico.

Después de la paracentesis, ocurren cambios hemodinámicos como: disminución de la PIA, mejora del retorno venoso, así como mejoraría en la perfusión uterina y renal. En pacientes con cirrosis, el efecto hemodinámico máximo se demostró al eliminar >750 mL de ascitis. Se ha demostrado que los síntomas compresivos mejoran al extraer el primer litro de líquido ascítico.

La medición de la PIA de forma seriada es útil para monitorizar los casos severos de SHO. En aquellos casos donde se consideran un síndrome compartimental, se debe plantear la paracentesis temprana, aún en casos moderados.

El manejo ambulatorio con paracentesis vaginal en estadios tempranos ha sido un método seguro y efectivo, aunque a fin de cuentas requiera más visitas e intervenciones. Las pacientes que no toleran la ingesta de fluidos orales, presentan deshidratación o requieren cuidados de soporte, sea para el dolor, deben considerarse para manejo hospitalario.

La paracentesis se debe repetir en caso de re acumulación de fluidos en casos severos o moderados, que se tomen de nuevo sintomáticos. El uso de un catéter en vez de múltiples agujas, puede permitir un drenaje completo en un solo procedimiento. Varios reporten han descrito el uso de catéter pigtail para drenaje continuo.

11.15 Tromboprofilaxis

La tromboprofilaxis debe considerarse en pacientes con SHPO moderado o severo debido a que representa una complicación que amenaza la vida. La heparina de bajo peso molecular se ha utilizado con frecuencia, y con cierta preferencia ante la heparina no fraccionada debido a la facilidad de administración y la no necesidad de monitorización. En las mujeres que no lleguen a concebir, la tromboprofilaxis se discontinúa al resolver el síndrome. En aquellas que logran un embarazo, se deben continuar hasta el final del primer trimestre o más, según la presencia de factores de riesgo adicionales y la progresión del síndrome.

El SHO puede ser más impredecible en severidad y curso en las pacientes que se embarazan. El tromboembolismo se presenta en un 10% de los casos y sugiere que se debe prevenir con terapia anticoagulante de forma temprana. Las mujeres embarazadas con SHO y complicaciones tromboembolicas presentan un dilema de tratamiento, aunque aún no se ha establecido la duración del tratamiento, sin embargo, generalmente se tratan por 6 meses.

11.16 Nuevos tratamientos

11.16.1) Dopamina y agonistas de dopamina

La dopamina se ha utilizado en casos de oliguria con SHO severo, resultando en una mejoría de la función renal. Se produce un aumento del flujo renal y la filtración glomerular. Esto se logra por el estímulo de receptores dopaminérgicos presentes en la vasculatura del riñón.

Los agonistas del receptor de dopamina 2 (DR-2), la cabergolina, parece ser más efectivo y mejor tolerado que la dopamina. Recientemente se ha demostrado que inhibe el receptor de factor de crecimiento vascular endotelial 2 del cual depende la permeabilidad vascular y angiogénesis en las células endoteliales.

En modelos animales, la administración de cabergolina (agonista der dopamina), inactiva el receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial y previene el aumento de la permeabilidad vascular. Un estudio administró cabergolina en dosis de 0.5 mg/día, oral del día del uso de hCG a los 9 días. Se observó que la ascitis, hemoconcentración, hiperpermeabilidad vascular y el SHO se redujeron. También se demostró que la implantación y el pronóstico del embarazo no se afectaron por el tratamiento.

Otro estudio prospectivo randomizado demostró que la cabergolina reducía el SHO temprano sin provocar cambios en el embarazo, la implantación o tasas de abortos. Otros demostraron que su uso profiláctico puede reducir la incidencia mas no la severidad del SHO, sin comprometer el pronóstico del embarazo.

La cabergolina, sin embargo, se ha asociado con enfermedad cardiaca valvular cuando se administra de forma crónica a pacientes con enfermedad de Parkinson. La quinagolida es otro agonista del receptor de dopamina el cual no ha sido asociado con complicaciones cardiacas. Esta tiene una vida media más corta, lo que minimiza la exposición de estos agentes durante la organogénesis en los casos de FIV. Esto lo hace atractivo como tratamiento profiláctico en la prevención del SHO.

Un estudio doble ciego demostró que una dosis de 200 mg/d reduce la frecuencia de SHO moderado o severo y temprano sin comprometer el pronóstico del embarazo. Se ha considerado que el inicio de la cabergolina una vez que han ocurrido manifestaciones, no da el tiempo suficiente para detener las condiciones severas.

El uso de antagonistas de GnRH se ha asociado con bajo riesgo significativo de SHO en comparación con los agonistas de GnRH. El mecanismo de acción para este menor riesgo no se ha determinado, sin embargo, se ha dicho que los antagonistas de GnRH tienen un efecto luteolítico. El éxito está al iniciarlos 3 días después de la recuperación de oocitos y la crío preservación der embriones.

11.16.2) Doxiciclina

Es un derivado de tetraciclinas que inhibe la angiogénesis. Se ha demostrado que previene la permeabilidad vascular inducida por el factor de crecimiento vascular endotelial, el edema pulmonar por la IL-2, y las reacciones de hipersensibilidad retardada. Se ha visto que disminuye el edema general inducido por gonadotropinas, la formación de ascitis y la permeabilidad directa de los vasos sanguíneos peritoneales. No afecta la angiogénesis en el cuerpo lúteo, pero si la hiperpermeabilidad vascular por gonadotropinas. Se deben realizar futuros estudios para utilizarla como agente preventivo del síndrome.

11.17 Conclusiones

El SHO representa una de las complicaciones más importantes de la estimulación ovárica. Este síndrome tiene el potencial de causar morbilidad e incluso la muerte. La experiencia con inductores de ovulación y el conocimiento de la fisiopatología, permitirán mejoras en el manejo y prevención del síndrome.

El manejo convencional se basa en cuidados de soporte hasta la resolución espontánea de la condición. Se considera un síndrome compartimental, por lo que la intervención temprana con paracentesis es el plan más lógico a seguir en el manejo. Recientemente ha habido tendencia a tratar estas pacientes de forma ambulatoria con paracentesis temprana para casos moderados o severos.

El VEGF ha emergido como uno de los mediadores intrínsecos al síndrome. La inhibición de la permeabilidad vascular es un manejo atractivo para tratar y prevenir el síndrome. Los agentes antiangiogénicos como los antagonistas del VEGF o doxiciclina, pueden ofrecer ventajas teóricas, pero aún son estrategias remotas.

Recientemente, los agonistas DR-2 han contrarrestado la permeabilidad vascular inducida por el VEGF, por otro lado la seguridad de la cabergolina o quinagolina, los convierte en una medida efectiva para el tratamiento y prevención del síndrome. Se requieren más estudios para establecer protocolos para la prevención y manejo del SHO.

11.18 Bibliografía

Teitera, Nastri. Leita, Moroni. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Pathophysiology, Staging, Prediction and Prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 377–393

Steward, Ryan. Shah, Anish. Yeh, Jason. Price, Thomas. Goldfarb, James. Oocyte Number as a Predictor for Ovarian Hyperstimulation Syndrome and Live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility* Vol. 101, No. 4, Abril 2014 0015-0282

Iliodromiti, Stamatina. Blockeel, Kelton. Fleming, Richard. Tournaye, Herman. Humaidan, Peter. Nelson, Scott. Consistent high clinical pregnancy rates and low Ovarian Hyperstimulation Syndrome rates in high risk patients after GnRH agonist triggering and modified luteal support: a retrospective multicentre study. *Human Reproduction*, Vol.28, No.9 pp. 2529–2536, 2013

Courbiere, Blandine. Oborski, Virginie. Braunstein, David. Desparoir, Anne. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for Ovarian Hyperstimulation Syndrome: a case-control study. *Fertility and Sterility*. Vol. 95, No. 5, Abril 2011

Rachad, Myriam. Chaara, Hikmat. Zahra Fdili, Fatim. Bouguern, Hakima. Melhouf, Abdilah. Ovarian Hyperstimulation Syndrome in a spontaneous pregnancy with invasive mole: report of a case. *The Pan African Medical Journal*. 2011

Chin-Der Chen, Ming-Ying Wu , Kuang-Han Chao , Yih-Ron Lien, Shee-Uan Chen, Yu-Shih Yang Update on management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 50 (2011)

Baba, Tsuyoshi. Endo, Toshiaki. Kitajima, Yoshimitsu. Kamiya, Hirofumi. Moriwaka. y Tsuyoshi, Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome and pituitary adenoma: incidental pregnancy triggers a catastrophic event. *Fertility and Sterility*. Volumen 92, No. 1, Julio 2009

Edwards, Racine. Christina S. Han, Hoang, Lee-Chuan Kao. Spontaneous Ovarian Hyperstimulation in a Naturally Conceived Pregnancy With Uncontrolled Hypothyroidism. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Vol. 111, no. 2, parte 2, Febrero 2008

Oztekci, Ozer. Soylu, Ferit. Tatli, Orkan. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a normal singleton pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;45(3):272–275

Chi-Feng Fu, Tsung-Hsien Lee, Chin-Der Chen, Mei-Jou Chen, Hong-Nerng Ho, Yu-Shih Yang. Unexpected Pregnancy and Ovarian Hyperstimulation Syndrome Following IVF Cycle with all Embryos Frozen: a case report. J Obstet Gynecol Marzo 2005 Vol 44 No 1

O'Donovan, Olivier. Davies, Melanie. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 25:2. 2005

Budev, Marie. Arroliga, Alejandro. Falcone, Tommaso. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 10

Tema XII: Enfermedad Trofoblástica Gestacional

12.1 Introducción

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional comprende una serie de eventos patológicos asociados a un crecimiento descontrolado del tejido trofoblástico, con un rango de malignidad: desde mola hidatiforme hasta mola invasora maligna, coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP) y el caso más poco común: tumor trofoblástico epitelioide.

El diagnóstico temprano es necesario para evitar morbilidad asociada al evento tardío, el cual implicaría tratamiento con quimioterapia o cirugía. La mayoría de molas hidatiformes son benignas, sin embargo, un pequeño porcentaje persisten como molas invasoras o progresan a coriocarcinoma y TTSP. El ultrasonido es el método de estudio inicial de elección, debido a que orienta en caso de un embarazo normal, un aborto, en si es el caso, la extensión del tumor diagnosticado.

La tasa de curación actual excede el 90%, atribuida a la alta sensibilidad de la hCG y la quimio sensibilidad del tumor. La hCG determina el seguimiento, sin embargo es necesario enfocarse en otros estudios de imágenes para detectar casos de metástasis

12.2 Incidencia

La mola hidatiforme ocupa el 80% de los casos de la ETG. Se estima que ocurre en 0.6 a 1.1 por cada 1000 embarazos en América del Norte. El coriocarcinoma es más raro, con una incidencia de 1 en 20,000 a 40,000 embarazos.

Aproximadamente el 50% de los coriocarcinomas provienen de un embarazo molar, el 25% de embarazos de término o pretermino y el resto de abortos.

Existe una variación regional, con una mayor incidencia reportada en Asia, en relación con América del Norte y Europa. La incidencia de mola y coriocarcinoma en Asia es de 2 por cada 1000 embarazos y 9.2 por 40,000 embarazos respectivamente.

El coriocarcinoma también es más común en Indios Americanos y mujeres Africanas. Se ha visto un descenso significativo en la incidencia de ETG en la últimas 3 décadas, lo cual puede ser en parte atribuible a la mejoría en condiciones socioeconómicas y cambios en la dieta.

12.3 Factores de riesgo

Algunos de los factores de riesgo para ETG incluyen: edad maternal en sus extremos: menores de 20 años, o mayores de 40, el antecedente de mola en otro embarazo y el uso de anticonceptivos orales. El antecedente también aumenta el riesgo, siendo 1 a 2% después de un evento, y de 15 a 20% después de dos eventos de mola previos.

El coriocarcinoma es 1000 veces más probable que ocurra después de una mola hidatiforme en comparación con otros embarazos. Otros factores de riesgo atribuidos son: la paridad, abortos espontáneos o inducidos, grupo de sangre materna A y AB, o grupo materno/paterno AO o A, el tabaquismo, exposición a pesticidas, o herbicidas, ciertos oncogenes y genes supresores tumorales. Las pacientes con historia familiar de embarazo molar tienen una mutación asociada al gen NLRP7 en el cromosoma 19q13.

12.4 Fisiopatología

12.4.1 Mola hidatiforme

La mola hídátiformes es un subtipo benigno, pero pre maligno de la enfermedad trofoblástica gestacional. Se origina por una fertilización aberrante. Se clasifica en dos subtipos: mola completa y parcial o incompleta, según la epidemiología, citogenética, patología, historia natural y presentación clínica.

La mola completa se origina de la fertilización de un óvulo vacío, sin material genético materno, el cual es fecundado por un esperma, con la consecuente duplicación del material genético paterno. Por lo tanto, los cromosomas provienen únicamente del padre y tendrá un cariotipo 46 XY, o un cariotipo andrógeno derivado de dos espermatozoides, XX o disomía uniparental. Este caso ocurre en menos del 10% de los casos.

Las molas parciales derivan de la fertilización de un ovulo normal, sano, por 2 espermatozoides, resultando en un cariotipo triploide: 69 XXY. Por lo anterior, las molas completas no presentan ningún tejido fetal y las parciales tendrán un embrión que logra sobrevivir incluso al segundo trimestre.

Clínicamente, ambos tipos de molas se presentan de forma distinta, así como los hallazgos de laboratorio y el pronóstico. Las molas completas, clásicamente se presentan con sangrado en el 84% de los casos, agrandamiento del útero hasta en un 50% y altos niveles de hCG en el 50% de los

casos también. Las molas parciales se presentan con los síntomas clásicos de un aborto o una amenaza de aborto, sin un agrandamiento importante del útero ni valores tan elevados de la b-hCG.

Otras manifestaciones menos comunes incluyen: anemia, emesis gravídica, trastornos hipertensivos del embarazo, hipertiroidismo y falla respiratoria. Con el advenimiento del control prenatal temprano, muchos de estos embarazos molares incompletos, se diagnostican según el hallazgo patológico con la biopsia posterior a la evacuación, y solo la mitad de los casos se presentan con sangrado vaginal. La hipertensión inducida por embarazo desde el primer trimestre prácticamente puede hacer el diagnóstico.

Desde una perspectiva patológica, la mola completa deriva de vellosidades trofoblásticas y se caracteriza por hiperplasia del trofoblasto, edema de las vellosidades, con una apariencia hidrópica y vasos sanguíneos anormales. Por otro lado, en la mola parcial, la hiperplasia trofoblástica y el hidrops en las vellosidades es en parches, focal.

El ultrasonido es la elección para iniciar estudios. Las anomalías clínicas y de laboratorio favorecen el diagnóstico y el ultrasonido debe confirmar lo caso en los que se sospeche un embarazo normal. En la mola completa se observará un útero agrandado con una cavidad endometrial heterogénea que contiene múltiples espacios quísticos creando una apariencia de tormenta de nieve o racimo de uvas. No es posible observar un feto. El ultrasonido transvaginal puede demostrar invasión miometrial, lo cual puede predecir recurrencia o enfermedad residual después de una evacuación quirúrgica.

La mola parcial presenta cambios quísticos en un menor grado, asociado a un feto anormal. No siempre se dará la degeneración quística de la placenta. Se presentará un feto y saco gestacional anormal. Rara vez, habrá coexistencia con un embarazo normal; ejemplo con un embarazo gemelar. Gracias al inicio temprano del control, es más difícil hallar la apariencia clásica de racimo de uvas.

El ultrasonido no es tan sensible ni específico para diagnosticar la ETG, identificando menos del 50% de las molas. Es decir, se pierde el 50% de los diagnósticos y habrá falsos diagnósticos en un 10% de los casos de los abortos, que no resultaron ser molas. Resulta más sencillo el hallazgo de las molas completas versus las parciales, el cual será más confiable después de las 16 semanas. También será necesario correlacional con la hCG, de rutina en el primer trimestre.

La tomografía reafirma los hallazgos sonográficos, permite observar una cavidad endometrial llena de fluido con áreas de un reforzamiento antral características en el contexto de una hCG elevada. También puede detectar invasión miometrial.

La resonancia magnética puede aclarar el panorama en casos de duda, sin embargo no se usa de rutina para el diagnóstico. La cavidad endometrial se observa expandida con una señal heterogénea de alta densidad en T2, con múltiples áreas quísticas que representan las vellosidades hidrópicas. Los embarazos molares en los cuales no ocurre invasión, demuestran una capa miometrial normal, hipointensa con cambios quísticos endometriales.

La incidencia de la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) después de la evacuación de una mola completa es del 18 al 29%, y en los casos de una mola parcial del 0 al 11%. Después de la evacuación, la invasión local uterina aparece hasta en un 15% de los casos en las molas completas y de un 3% a 5% en las molas parciales. Las metástasis aparecen en un 5% de los casos de NTG posterior a una mola completa.

Se estima que un 25% a 40% de las pacientes con molas completas, desarrollará quistes teca luteínicos con agrandamiento de los ovarios hasta de 6 cms. Estos quistes son usualmente bilaterales, multiquísticos, o masas apreciadas en ultrasonido, tomografía o resonancia.

12.5 Presentación clínica

En los años 1960 - 1970, antes del uso extendido del Ultrasonido, la forma más común de presentación en las molas completas era el sangrado vaginal (89-97%). Debido al diagnóstico tardío, el cual será en promedio a las 16-17 semanas, los hallazgos más comunes serán el agrandamiento uterino, mayor en relación a la edad gestacional, en un 38-51% de los casos y altos valores de hCG. Hace varias décadas, el hipertiroidismo y la insuficiencia respiratoria se reportaron en un 7 y 2% de los casos respectivamente.

En años más recientes, aun con diagnóstico sonográfico temprano, el sangrado vaginal continúa siendo el síntoma más común, ocurriendo hasta en un 84% de los pacientes, y los signos clásicos son más raros de observar.

Las mujeres con molas parciales presentan clínica menos importante, en comparación con molas completas. En la práctica actual, se presentan con la clínica clásica de amenaza de aborto o aborto incompleto, por tanto el diagnóstico definitivo de una mola incompleta se realiza con la histología posterior al curetaje. El sangrado vaginal ocurre de forma común hasta en un 73% de las mujeres. Otros signos como el crecimiento uterino y preclampsia, son menos comunes: 4-11 y 1-4% respectivamente. De forma más infrecuente habrá quistes teca luteínicos, hiperémesis gravídica e hipertiroidismo.

Esta forma de presentación es ahora menos común debido a la introducción del ultrasonido. De rutina se realizan estudios sonográficos desde el primer trimestre en todo embarazo para determinar edad gestacional y otros hallazgos anormales, y principalmente si ha ocurrido sangrado vaginal. Esto ha llevado a reducir el número de embarazos molares que progresan al segundo trimestre, la mayoría siendo evacuados desde el primer trimestre. El un estudio se determinó que la edad promedio para evacuar molas es de 10 semanas.

12.6 Significancia clínica

La razón principal de realizar un diagnóstico de mola parcial o completa, aparte de determinar la causa de la pérdida de un embarazo, permite detectar aquellas pacientes con factores de riesgo o mantener un seguimiento por la posibilidad de una neoplasia o enfermedad trofoblástica persistente y la necesidad de realizar hCG en ciertos casos. Las pacientes con enfermedad persistente después de una mola hidatiforme con valores anormales de hCG se deben tratar con quimioterapia, sin un diagnóstico histológico específico.

Las complicaciones asociadas a esta patología se deben manejar en un centro especializado. En caso de sospechar una mola se debe evacuar el útero, preferiblemente con succión inicialmente en vez de curetaje para minimizar el riesgo de perforación uterina. Las evacuaciones repetidas se deben evitar fuera de un centro especializado, por la morbilidad que conlleva el procedimiento, y en caso de presentarse tejido persistente, se puede tomar invasor y requerir quimioterapia. El ultrasonido, tanto en modo B, como con el uso de Doppler color, permite examinar y confirmar el éxito de un curetaje completo e identificar tejido trofoblástica residual.

Posterior a la evacuación y el estudio histológico, todas las pacientes deben seguirse con hCG seriadas para diagnosticar casos tempranos de neoplasia gestacional. De todas formas, es necesario conocer que aquella paciente con diagnóstico de mola tiene mayor riesgo de volverlo a presentar en un embarazo subsecuente. El riesgo es de 1% a 2% para ambos casos de mola completa y parcial. Sin embargo, la reactivación trofoblástica se puede dar en un futuro embarazo, sea molar o no, por lo que se deben revisar en otro embarazo, independientemente del resultado final del mismo.

Durante el seguimiento después de una mola hidatiforme, se sugiere la anticoncepción debido a que un siguiente embarazo se asociara al aumento de hCG, lo que puede complicar la interpretación de los niveles hormonales y esta puede reactivar el tejido trofoblástico latente. Existe cierta controversia en cuanto al uso de anticonceptivos orales combinados, sin embargo, no se han visto efectos adversos en estas mujeres y existe una disminución espontánea de los valores de hCG a las 8 semanas posterior a la evacuación.

Existen ciertos casos en los que la hCG persiste un poco elevada, donde en esta pequeña subpoblación existe un mayor riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional, aparentemente por la administración de hormonas exógenas. Por tanto, ciertos centros recomiendan el uso de anticonceptivos orales hasta que los niveles de hCG regresen a rangos normales.

12.7 Implicaciones clínicas

Con el actual cuidado obstétrico y ginecológico, muchos de estos embarazos molares se presentan clínica y sonográficamente como falla temprana del embarazo, sin datos específicos de mola. Si el ultrasonido sugiere datos de mola hidatiforme será más común que se trate de una mola completa el cual corresponde al grupo más importante de identificar debido al riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional en este grupo que puede ser hasta de un 15%.

En el contexto de un aborto, independientemente de la presencia de una anomalía cromosómica, los cambios progresivos de la arquitectura vellosa después de la muerte del embrión, antes de las 7-8 semanas, lleva a un hidrops de las vellosidades el cual no necesariamente será una mola parcial. Estos cambios hidrópicos focales se pueden presentar también en embarazos complicados por una monosomía X y se relaciona con un desarrollo insuficiente de la vasculatura en ciertas áreas de la placenta como parte de un mal desarrollo que involucra la circulación fetal o la degeneración de vellosidades en casos de retención de la placenta posterior a la pérdida del embrión.

Si no se detecta una mola antes de la evacuación, habrá importantes consecuencias en cuanto al cuidado de la salud, debido a que habrá menos productos de la concepción con estudio histológico, y menos pacientes con el seguimiento adecuado, así como manejo médico y no quirúrgico de los abortos no molares. El colegio Inglés de Ginecólogos y Obstetras han determinado que es aceptable el manejo médico de abortos, pero la evacuación médica en casos de mola no es aceptable.

Debido a que el manejo médico de los abortos no permitiría estudio histológico, habrá ciertos casos de mola que queden sin diagnóstico. Estos casos tienen el riesgo de complicarse con una neoplasia trofoblástica. Generalmente son pacientes que presentaran mayor morbilidad, y requieren cirugía radical en conjunto con quimioterapia.

El uso combinado del ultrasonido junto con hCG matema, adaptado a los rangos establecidos para el embarazo, mejorarán el método previo a la evacuación y el riesgo para neoplasia trofoblástica. En general, en estos casos habrá mayor nivel de hCG, con un bajo nivel sérico de alfa feto proteína.

Una hCG más de dos desviaciones estándar sobre la media, en conjunto con el ultrasonido identifican en más de un 90% los casos de mola. Se requieren más estudios en esta área para mejorar la detección en el primer trimestre. En general, no hay predictores clínicos o histopatológicos que predigan el desarrollo de neoplasia con el antecedente de mola. En un estudio de 136 pacientes se detectaron ciertos riesgos como: aumento del tamaño uterino, presencia sonográfica de nódulos e hipervascularización al estudio Doppler en el miometrio o endometrio.

12.8 Estudios

12.8.1) Ultrasonido

Con el uso del ultrasonido de alta resolución transvaginal, pocas mujeres se presentarán después del primer trimestre. El diagnóstico temprano es clave para planear el curetaje, anticipar complicaciones intra operatorias e identificar aquellas pacientes con riesgo potencial de enfermedad trofoblástica persistente. A pesar de la mejoría en detección, el diagnóstico se realiza en un 50 a 86% de los casos. Los factores que influyen el diagnóstico pre quirúrgico son; la edad gestacional, los hallazgos sonográficos, morfología histológica y la experiencia del operador.

Aunque el ultrasonido es tan útil, el diagnóstico histológico de confirmación es mandatorio. El papel limitado del ultrasonido se da por los hallazgos histomorfométricos de las vellosidades hidrópicas. El diámetro promedio de estas es significativamente mayor en los casos de molas parciales y completas detectadas en primer trimestre, en comparación con aquellas no detectadas por ultrasonido, pero después de las 14 semanas. Esto sugiere que a pesar de la experiencia puede aumentar la detección por ultrasonido, una cantidad de casos van a presentar mínimos cambios hidrópicos en el primer trimestre y pueden quedar no identificados antes de la evacuación.

Muchos hallazgos de placentas tanto en embarazos normales como en molas, fueron similares durante las primeras 5-6 semanas, por tanto es difícil diferenciar entre molas completas y abortos no molares. Un estudio cito genético puede distinguir entre una pérdida del primer trimestre y una mola completa, en los casos con cambios hidrópicos en las vellosidades (abortos hidrópicos y trisomías). Esto explica la mayor exactitud diagnóstica en el segundo trimestre.

Un estudio reciente demostró que el embarazo temprano, la molas presentan mayor cantidad de células estromales con cariorrexis y apoptosis en relación con placentas normales: 37.6% vs. 5.4%. Cuando se evidencian hallazgos patológicos, se debe programar curetaje y confirmación histopatológica.

En las molas parciales el diagnóstico puede ser más difícil en especial si hay un feto visible. Los expertos recomiendan una segunda opinión por otro experto, antes de realizar el legrado. La correlación con el valor de hCG pueden mejorar el diagnóstico pre quirúrgico y distinguir de un aborto.

Un estudio de 36 casos determinó ciertos hallazgos sugestivos de mola: ausencia de frecuencia cardíaca en ultrasonido vaginal, hCG arriba de 82,350 UI, o una hCG que exceda 2 SD para la edad gestacional. El valor dado de hCG de 82,350 UI se obtuvo basado en un análisis realizado en pacientes con embarazos normales, con el cual se evidenciaba actividad cardíaca visible con ultrasonido vaginal. Cuando se usó el ultrasonido solo, únicamente el 41% de los casos tuvo diagnóstico al primer examen. La combinación de ambos permitió el diagnóstico en un 88.8% de los casos.

a) Ultrasonido en mola completa

El Ultrasonido abdominal en estos casos describe un útero aumentado de tamaño, ausencia de feto y un tejido placentario con el clásico patrón de tormenta de nieve. Se presenta un complejo endometrial ecogénico, con múltiples espacios hipo ecoicos y anecoicos los cuales representan lagos placentarios debido a la estasis sanguínea entre las vellosidades hidrópicas y las vesículas en formación.

Este hallazgo es más común al final del primer trimestre, entre las 9-12 semanas de embarazo, o al segundo trimestre.

El 25-65% se encuentran con quistes teca luteínicos, grandes, usualmente bilaterales, los cuales pueden causar hiperestimulación ovárica. Estos representan folículos luteinizados con una apariencia de burbuja de jabón o rueda dentada, en ovarios que pueden alcanzar hasta 4-8 cms de largo. Esto es secundario al aumento de la hCG.

El diagnóstico sonográfico de la mola completa es menos problemático a partir del segundo trimestre y la detección puede ser hasta de un 80%. Los hallazgos descritos pueden estar ausentes al primer trimestre y será difícil de diferenciar de vellosidades con proceso degenerativo, utilizando únicamente el ultrasonido como medio diagnóstico.

En los últimos años, la alta resolución de los ultrasonidos transvaginales permite el diagnóstico desde las 12 semanas. Estudios previos han determinado una detección del 25 al 50%.

b) Ultrasonido en mola parcial

En estas pacientes se observara un feto, el cual puede tener asociado ciertas malformaciones: como una menor longitud céfalo caudal, o menor al percentil 10, lo cual es más evidente en el segundo trimestre. La placenta presenta una morfología descrita como queso suizo o placentomegalia.

En los casos de aborto, la mola parcial presentará un diámetro transversal del saco gestacional aumentado con cambios quísticos focales en la placenta y un aumento de la ecogenicidad de la misma. Cuando ambos hallazgos están presentes en el segundo trimestre, el valor predictivo positivo para el diagnóstico de mola parcial por ultrasonido es de hasta un 90%, sin embargo, la exactitud para el diagnóstico sonográfico en el primer trimestre disminuye debido a los hallazgos histológicos limitados. Hasta un 70% de los casos se pueden pasar por alto en este estadio.

c) Ultrasonido en enfermedad trofoblástica invasiva

La invasión miometrial se aprecia de mejor forma en el ultrasonido vaginal debido a su capacidad superior de demostrar la interfase entre tejido trofoblástico y el miometrio.

La mola invasora, el coriocarcinoma y el TTSP, se observan en escala de grises como masas focales inespecíficas, con un epicentro en miometrio, y generalmente son indistinguibles una de otra. La masa puede ser ecogénica, hipocóica, compleja o multiquística. Puede haber áreas anecoicas los cuales representan hemorragia, necrosis, quistes o espacios vasculares.

Una enfermedad más extensa observará como un útero agrandado con un contorno lobulado, o una masa pélvica que se puede extender a otros órganos pélvicos. Estas masas pueden confundirse con fibromas o adenomiosis. La adenomiosis se observa como un proceso difuso con un útero aumentado de tamaño con un eco heterogéneo. También puede tener un engrosamiento miometrial asimétrico, quistes en miometrio, una pobre distinción entre endometrio y miometrio, lesión polipoide o masa focal en miometrio con márgenes mal definidos. Un fibroma es una masa bien circunscrita, hipocóica, con ecogenicidad variable.

La correlación con los niveles de hCG, la historia clínica, y la ausencia de vascularidad extrema al Doppler permite diferenciar. La neoplasia trofoblástica persistente se presume que es una mola invasora a menos que haya metástasis que sugiera coriocarcinoma. Ambas se tratan con quimioterapia, por lo que la diferenciación histológica no es necesaria de rutina.

Con tratamiento, estas lesiones se toman progresivamente más pequeñas e hipoeoicas al ultrasonido. Es importante diferenciar el TTSP de la mola invasora o coriocarcinoma por su quimio resistencia, y se requerirá histerectomía. En el TTSP se presentarán niveles bajos de β -hCG para diferenciarlo.

12.8.2) Rol del estudio Doppler en ETG

El Doppler pulsado y la flujometría color son importantes en el diagnóstico de esta patología. El Duplex es superior al modo M. El modo B muestra interfaces del tejido mientras que el color muestra perfusión del tejido, es decir, traduce función del mismo. El hallazgo de invasión temprana permite el inicio a tiempo de quimioterapia para evitar metástasis y mejorar el pronóstico. Esto se demuestra por el análisis de ondas en las arterias espirales, y la presencia de una baja impedancia en casos de invasión vascular al miometrio.

Un estudio demostró altos cambios en las ondas en sístole y diástole en molas en comparación con embarazos normales y no embarazadas. Los resultados preliminares de este estudio demostraron el potencial uso del Doppler en el diagnóstico temprano de la ETG. Esto se puede explicar sobre la base de lo ocurrido en embarazos normales, lo cual es: donde la invasión de las arterias espirales causa una menor impedancia. Este fenómeno del aumento del flujo sanguíneo es necesario para el crecimiento rápido que se presenta al final del segundo y en el tercer trimestre de embarazo, comparado al menor flujo observado en el primer trimestre.

12.8.3) Tomografía Computarizada

Se utiliza principalmente para detectar enfermedad metastásica. En este caso el útero aparecerá aumentado de tamaño, con lesiones irregulares focales con baja atenuación, también se verán quistes teca luteínicos. La enfermedad parametrial se observará como tejido agrandado en esa región. La tomografía también puede detectar malformaciones vasculares.

La invasión miometrial se observa como una señal hiperintensa con obliteración de la anatomía normal. La neoplasia se mostrará con un epicentro en miometrio, invasión parametrial y hemorragia o necrosis más comunes. La RMN es más eficaz que el ultrasonido para detectar invasión parametrial, la cual se observa como una masa hiperintensa, heterogénea en la señal T2 más allá de los confines del útero.

La RMN con contraste mostrará un tejido trofoblástico con respuesta inflamatoria, vista como un área reforzada en la fase arterial. La hiper vascularidad se nota como como un flujo tortuoso que abarca

miometrio adyacente, parametrio y anexos en imágenes T1 y T2, también con engrosamiento de la iliaca interna y vasos arcuatos.

La hipovascularidad del TTSP se observa como una imagen hiperintensa en miometrio en T1 y T2 con poco aumento con contraste. Con tratamiento exitoso, el volumen tumoral y la hiper vascularidad decrecen con restauración de anatomía normal en T2 y menor apariencia heterogénea.

Los hallazgos en la RMN se normalizan en 6-9 meses posterior a la quimioterapia. Las malformaciones vasculares persistentes se ven como vasos enrollados, tortuosos, con un miometrio grueso. Un tejido trofoblástico engrosado necrótico en la pared uterina, sirve como nido para un proceso infeccioso y causar sepsis severa. La neoplasia puede perforar miometrio y causar una hemorragia severa.

12.8.4) Angiografía Convencional

Aunque el Doppler es la modalidad para diagnosticar malformaciones uterinas vasculares, la angiografía es el método preferido para pacientes candidatas a una potencial embolización para manejar estas malformaciones vasculares persistentes a pesar de respuesta completa a quimioterapia y evitar complicaciones como una hemorragia severa vaginal o intraperitoneal, la cual se da hasta en un 2% de los casos.

Estos casos se han manejado con ligado de arterias uterinas o histerectomía, sin embargo la cateterización y embolización selectiva es segura y efectiva y además una alternativa en aquellos casos en los que se desee conservar fertilidad. El éxito es de un 80% o más para reducir el tamaño de la malformación. La repetición de la embolo terapia se puede requerir en casos de sangrado recurrente.

Otras indicaciones para angiografía convencional en las neoplasias incluyen: embolización selectiva de metástasis vaginales aisladas o quimio embolización de metástasis hepáticas. La angiografía demuestra las metástasis hepáticas como masas hipervasculares con dilatación aneurismal de las arterias hepáticas en la fase arterial y lagos vasculares persistentes en la fase venosa.

12.9 Complicaciones del retraso en el diagnostico

La ausencia de hallazgos típicos del ultrasonido temprano no excluye el embarazo molar, y el estudio de rutina histopatológico se debe realizar en todo producto de la concepción obtenido por curetaje, independientemente de sus hallazgos macroscópicos a groso modo. El hecho de que la incidencia de

una placenta molar puede ser de 1 por cada 41 abortos, y que la mayoría de las mujeres con ETG se detectan hasta el momento del curetaje, el reconocimiento pre quirúrgico puede optimizar el manejo de estas pacientes.

Las complicaciones médicas asociadas a las molas completas: trastornos hipertensivos del embarazo, hiperemesis gravídica, quistes teca luteínicos, los cuales pueden llegar a torsionarse o romperse. El diagnóstico temprano pretende disminuir estas complicaciones.

Si existe sospecha de mola hidatiforme antes de finalizar el embarazo, la evaluación histológica es mandatoria. Ante la sospecha de mola, se debe evitar el uso de oxitócicos como inductor del aborto. La oxitocina se puede usar una vez realizado el curetaje. El uso de esta de forma intraoperatoria se debe evitar hasta haber completado la evacuación.

El uso indebido o antes de tiempo puede provocar casos fatales asociados a embolismo del tejido trofoblástico a otros órganos. Esto causara un colapso de la paciente con falla respiratoria severa, embolismo pulmonar y aumento del riesgo de requerir quimioterapia posterior al curetaje. El diagnóstico tardío también puede provocar enfermedad invasiva con el riesgo de perforación uterina y una eventual histerectomía para tratamiento curativo.

12.10 Diagnóstico diferencial

La apariencia sonográfica de una ETG al inicio del embarazo es no específica y puede confundir. Los diagnósticos diferenciales incluyen: degeneración hidrópica de abortos, fibromas en degeneración, decidua engrosada y abortos incompletos. Otras condiciones más raras pueden tener hallazgos similares: disgerminomas uterinos, sarcomas o linfomas.

La coexistencia de una placenta molar y un feto aparentemente normal puede causar confusión y llevar morbilidad asociada a una base patológica y el manejo inadecuado. Un estudio prenatal de rutina puede demostrar la presencia de un feto normal con cambios molares en la placenta, más comúnmente en el segundo y tercer trimestre.

12.10.1) Mola parcial

Debido a que la mola parcial puede desarrollar un feto, y un cambio a nivel placentario, es necesario diferenciar de abortos. Las molas parciales triploides generalmente van a desencadenar abortos espontáneos, y al continuar el embarazo el feto casi siempre demostrara anomalías estructurales. Los casos raros de triploidia que tengan un feto viable, probablemente representaran un mosaicismo.

Clinicamente, asociado a la anomalía fetal, la placenta presentara cambios molares difusos y en parches.

12.10.2) Embarazo gemelar dicorionicos con feto normal y mola completa coexistente

Es posible que coexista un feto normal con una mola completa. Se observa un feto con su placenta normal y adyacente a ésta una masa bien circunscrita y claramente definida como masa correspondiente a un tejido placentario anormal. Reportes de larga data en estos casos han demostrado que el riesgo de una neoplasia trofoblástica subsecuente no es mayor que la reportada posterior a un embarazo único molar, y el riesgo no aumenta por continuar el embarazo.

Sin embargo, debido a los efectos hormonales y vasculares asociados a una mola completa, las complicaciones en estos embarazos serán mayores. Aproximadamente la mitad de las pacientes desarrollará un sangrado severo con la pérdida del embarazo de forma espontánea antes de alcanzar la viabilidad (24 semanas), y de aquellos que alcanzan viabilidad, el 25% sufrirá de muerte intrauterina y el 40% nacerá pretermino antes de las 32 semanas, lo cual es inusual, ocurriendo en menos del 10% de los pacientes. Por tanto, las pacientes deben estar conscientes que la posibilidad de llevar un hijo a su casa es muy poca, alrededor de un 30%, con un 15% a 20% de posibilidad de desarrollar una NTG y riesgo aumentado del embarazo que requiera cuidado intensivo obstétrico.

12.10.3) Mosaicismo placentario de mola completa

Es una patología rara, pero ha sido bien reconocida y genéticamente probada. Estos embarazos se presentan con un feto aparentemente normal en asociación con cambios molares difusos al ultrasonido. El pronóstico es desconocido, pero el caso mejor documentado resultó en un nacido vivo con un cariotipo y fenotipo normal con una placenta que mostraba áreas mixtas de mola completa y vellosidades normales, ambos demostrados por micro satélite ser derivados del mismo esperma.

12.10.4) Displasia mesenquimal placentaria

En contraste con el mosaicismo de mola completa o parcial, la causa más común de cambios sonográficos difusos quísticos de la placenta en asociación con un feto normal es la displasia placentaria mesenquimal.

Esta condición no representa ETG, porque no hay hiperplasia trofoblástica. Existen más de 70 casos bien documentados de esta patología, con una prevalencia de 1 en 4000 a 5000 embarazos. Se

presenta como un cambio sonográfico molar difuso con múltiples estructuras quísticas que afectan el parénquima y vasos coriónicos prominentes, dilatados, tortuosos.

Los hallazgos son diagnósticos, mostrando vellosidades terminales normales junto con cambios hidrópicos, sin hiperplasia trofoblástica. Junto con estos cambios sonográficos de cambios quísticos placentarios, hasta en un 40% se elevan los valores séricos de hCG, pero contrario a una mola, se elevan los niveles de alfa feto proteína.

Ocurren complicaciones asociadas al embarazo como: parto pretermino hasta en un 75%, restricción de crecimiento intrauterino en un 20% y muerte fetal en un 30% de los casos. Además el 20% de los casos reportados se han asociado con síndrome fetal de Beckwith-Wiedemann con una predominancia hasta del 80% de fetos femeninos, sugiriendo un posible defecto de impronta genético. Datos recientes sugieren que el compartimento placentarios específico estromal androgénico biparental, puede ser la causa de esta condición.

Varios casos de trisomía 13 se han presentado inicialmente como DMP, y han sido reportados en la literatura. Esto sugiere la hipótesis de una malformación vascular primaria de las vellosidades principales como la principal base fisiopatológica para los cambios encontrados en el mesénquima de la placenta en esos casos.

12.11 Seguimiento de la mola hidatiforme

Las mujeres con un diagnóstico histológico de mola se deben seguir posteriores a la evacuación para evidenciar una enfermedad trofoblástica persistente. Esto se realiza mediante pruebas cuantitativas de hCG. En un estudio reciente de Wolfberg et al de Inglaterra, ninguna paciente con niveles menores de <5 UI desarrollaron enfermedad trofoblástica persistente. Según estos hallazgos es posible discontinuar el seguimiento una vez que se obtiene una hCG negativa, es decir, <5 IU. Los quistes teca luteínicos pueden tardar hasta 4 meses en resolver después de la evacuación quirúrgica independientemente del valor de hCG inicial.

El uso de ultrasonido trans vaginal de alta resolución después de la evacuación no es de rutina. Sin embargo, existe evidencia para sugerir que puede tener un valor significativo. En el caso de una mola invasora, el uso de Doppler color trans vaginal puede demostrar velocidad de flujo sanguíneo de baja resistencia, alta velocidad a través de múltiples canales y espacios anecoicos. Aunque este puede ser un marcador de invasión, los datos son limitados.

12.12 Conclusiones

En resumen, el estudio histológico de los productos de la concepción, y no el ultrasonido, es aún el estándar de oro para el diagnóstico de mola. La apariencia sonográfica de las vellosidades quísticas o los cambios hidrópicos se pueden asociar al desarrollo intrínseco de anomalías placentarias como la mola hidatiforme. El diagnóstico histológico es mandatorio.

El diagnóstico pre quirúrgico se mejora con el uso concomitante de la hCG cuantitativa y permite además determinar la necesidad de seguimiento.

12.13 Bibliografia

P. Mapelli, G. Mangili, M. Picchio, C. Gentile, E. Rabaiotti, V. Giorgione, E. G. Spinapolice L. Gianolli, C. Messa, M. Candiani. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Radiology Research and Practice*. Julio 2014

Alampady K.P. Shanbhogue, Neeraj Lalwani, Christine O. Menias Gestational Trophoblastic Disease. *Radiol Clin N Am* 51 (2013) 1023–1034

Dhanda, Sunita. Rmamani Subhash. Thakur, Meenkashi. Gestational Trophoblastic Disease: A Multimodality Imaging Approach with Impact on Diagnosis and Management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) 40:505–513

Tie, Wayne. Ultrasound Imaging of Gestational Trophoblastic Disease. *Donald School Journal in Obstetrics and Gynecology*. Enero 2013

N.J. Sebire, Eric Jauniaux. Gestational Trophoblastic Diseases: The Role of Ultrasound Imaging. *Ultrasound Clin* 7 (2012) 33–45

Kimia Khalatbari Kani, Jean H. Lee, Manjiri Dighe, Mariam Moshiri, Orpheus Kolokythas, Theodore Dubinsky. Gestational Trophoblastic Disease: Multimodality Imaging Assessment With Special Emphasis on Spectrum of Abnormalities and Value of Imaging in Staging and Management of Disease. *Curr Probl Diagn Radiol*, Enero 2012

Vohra, Suman. Papadopoulou, Anthie. Economides, Demetrios. Vascular malformation in the uterus: a case report and literature review. *Ultrasound* 2011; 19: 102–106

Wolfman, Darcy. Allison, Sandra. Applications of Ultrasound in Gynecologic Oncology. *Ultrasound Clin* 5 (2010) 289–298

Elsayes, Kahalel. Trout, Andrew. Friedkin, Aaron. Liu, Peter. Bude, Ronald. Imaging of the Placenta: A Multimodality Pictorial Review. *Radiographics.rsna.org*. Set 2009

Alhamdan, Dalya. Bignardi, Tommaso. Recognising gestational trophoblastic disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009) 565–573

Allena, A.K. Lima, M.J. Secklb, D.M. Blunta, A.W. Mitchell. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clinical Radiology* (2006) 61, 301–313

Tema XIII: Marcadores Sonográficos de Cromosopatías en II y III Trimestres

13.1 Introducción

Al realizar un estudio sonográfico de las 16 a las 20 semanas se obtienen importantes beneficios, principalmente la detección de anomalías fetales. Algunos hallazgos del ultrasonido obstétrico son variantes de lo normal, que pese a que no son deformantes, representan motivo de preocupación debido a que pueden aumentar el riesgo de una aneuploidía fetal. Estos hallazgos se conocen como marcadores blandos, y se deben considerar diferentes de las malformaciones anatómicas y/o restricción de crecimiento los cuales también incrementan el riesgo de problemas perinatales y genéticos.

La presencia de marcadores blandos aumenta el riesgo de aneuploidía pero no son diagnósticos. Los marcadores blandos de forma individual varían el grado de asociación con aneuploidía fetal. En la práctica se ha empleado el uso de rango de probabilidad o LR por su sigla en inglés, para estimar el grado de asociación, por el cual un riesgo basal es alterado.

La detección de múltiples marcadores blandos aumentará la significancia de los hallazgos, en relación a la aparición de los marcadores de forma individual. Los factores no sonográficos como: la edad materna, la edad gestacional, antecedentes personales y familiares también influyen el riesgo de aneuploidía y se deben tomar en consideración para establecer el potencial hallazgo de una aneuploidía.

Por otro lado, el estudio del suero materno, como una herramienta alternativa de tamizaje, puede complementar y aumentar el proceso de detección. El determinar un acercamiento al riesgo fetal de anomalías genéticas requiere de la habilidad para integrar factores conocidos ante los padres para lograr tomar la decisión en cuanto a proceder con estudios más invasivos.

Las anomalías cromosómicas ocurren en 0,1 a 0,2% de los recién nacidos. La aneuploidía más frecuente entre los nacidos vivos es el síndrome de Down (trisomía 21) (1/800 RN) y es la principal causa de retardo mental. Otras aneuploidías detectables por ultrasonido son las trisomías 13 y 18, la monosomía X y las triploidías.

Varios métodos han sido usados para identificar a las mujeres en riesgo de tener fetos con dichas alteraciones cromosómicas: edad materna, marcadores bioquímicos, ecografía prenatal y cariotipo fetal, obtenido a través de biopsia de vellosidad corial, amniocentesis o cordocentesis. A través del

cariotipo se pueden detectar de manera confiable estas anomalías, pero al constituir un procedimiento invasivo, representa un riesgo del 0,5 al 3% de complicaciones asociadas, incluyendo mortalidad fetal, por tanto, no es la primera elección.

En el ultrasonido del segundo trimestre, que se hace usualmente entre las 18 y 22 semanas (con rango desde las 15 hasta las 28 semanas), dos tipos de marcadores ecográficos sugestivos de aneuploidía pueden ser observados:

- Primer grupo: anomalías estructurales mayores (malformativas).
- Segundo grupo: anomalías no estructurales o “marcadores blandos”. Estos marcadores pueden ser vistos en fetos normales pero tienen una incidencia incrementada en fetos con anomalías cromosómicas, y aunque no son patológicos por sí mismos, han sido utilizados para ajustar el riesgo de síndrome de Down y otras anomalías.

En el año 2005, en Canadá, se realizó una guía basada en la evidencia científica (Tabla 13.1) de los principales marcadores blandos. En esta se describen los marcadores más relevantes y el LR, ya descrito, o razón de probabilidad para las trisomías 21 y 18; además, se describen las anomalías asociadas a estos marcadores.

Tabla 13.1 Guía basada en la evidencia científica

Calidad de la evidencia según el Grupo de trabajo canadiense para la prevención de la salud (Force on Preventive Health Care) (6, 8)	
Calidad de la evidencia	Clasificación de la recomendación
I. Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico apropiadamente aleatorizado.	A. Hay buena evidencia para recomendar la acción clínica preventiva.
II-1. Evidencia obtenida en un ensayo clínico bien designado no aleatorizado.	B. Hay suficiente evidencia para recomendar la acción clínica preventiva.
II-2. Evidencia de buen diseño de cohorte (prospectiva o retrospectiva) o de casos y controles, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.	C. La evidencia existente es confusa y no permite hacer una recomendación para el uso de acción clínica preventiva; sin embargo, otros factores podrían influir en la toma de decisiones.
II-3. Evidencia obtenida de comparaciones entre los tiempos o lugares, con o sin la intervención. Los resultados dramáticos de experimentos no controlados (por ejemplo, los resultados del tratamiento con penicilina en los años 1940) también podrían incluirse en esta categoría.	D. Hay suficiente evidencia para recomendar acciones preventivas contra la clínica.
III. Opiniones de autoridades respetadas, basadas en clínica.	E. Existe buena evidencia para recomendar acciones preventivas contra la clínica. J. No hay pruebas suficientes (en cantidad o calidad) para hacer una recomendación; no obstante, otros factores pueden influir en la toma de decisiones.

Las anomalías estructurales mayores son observadas en la mayoría de los estudios en menos del 25% de los fetos afectados, mientras que 1 o más de los marcadores blandos se aprecian en al menos el 50% de los casos. El ultrasonido actualmente diagnostica del 50% al 70% de los casos de trisomía 21; del 70 al 100% de los pacientes con trisomía 18, y del 90 al 100% de la trisomía 13.

Los marcadores blandos más comúnmente estudiados incluyen:

- Pliegue nucal
- Acortamiento rizomelico de las extremidades
- Intestino ecogénico
- Foco ecogénico intracardiaco
- Quistes de los plexos coroideos
- Ventriculomegalia
- Pielectasias
- Arteria umbilical única
- Megacisterna magna
- Ausencia o hipoplasia del hueso nasal
- Clinodactilia del 5to dedo
- Entre otros

Existe gran interés en el estudio de estos marcadores, evidenciado por el gran número de publicaciones en la literatura sobre este tópico, desafortunadamente los estudios muestran resultados variables y algunas veces contradictorios. A continuación se desarrollan algunos de ellos.

13.2 Marcadores sonográficos

13.2.1 Engrosamiento del pliegue nucal (PN)

Consiste en la presencia de edema nucal en el segundo trimestre (entre las 16 a 24 semanas). Este fue el primero de los marcadores no estructurales identificado y permanece como el marcador sonográfico con más valor predictivo.

La medida se toma en un corte transverso de la cabeza levemente angulada hacia el extremo caudal del plano donde se mide el diámetro biparietal, y debe incluir cerebelo, hueso occipital y cisterna magna. Se mide desde la tabla externa del hueso occipital hasta la parte más externa de la piel. El valor normal es menor o igual a 5 mm entre las semanas 16 a 18 y menor a 6 mm de las semanas 19 a 24.

En gestaciones mayores de 24 semanas se utiliza el índice nucal: $(IN = DBP/PN \times 100)$, el valor normal es menor del 11%. Un valor por encima de los 6 mm aumenta el riesgo de síndrome de Down aproximadamente 17 veces. El PN engrosado también puede estar asociado con anomalías en un único gen, como en el síndrome de Noonan, el síndrome del pterigio múltiple y las displasias esqueléticas.

También se ha visto asociado con defectos cardíacos congénitos, por lo que se debe realizar una detallada evaluación del corazón, que incluya las cuatro cámaras y los tractos de salida.

En conclusión, el PN debe ser parte del tamizaje obstétrico que se hace entre las semanas 16 y 24, lo cual es una recomendación IIB (Tabla 13.1) según la guía canadiense; un pliegue nucal engrosado incrementa significativamente el riesgo de aneuploidía, por lo tanto se requiere realizar cariotipo (II-1A), y además, está asociado con enfermedad cardíaca congénita y rara vez con otros síndromes genéticos, de modo que se recomienda la evaluación ecográfica por un experto (II2B).

13.2.2 Acortamiento rizomelico de las extremidades.

Es el acortamiento de los huesos fémur y humero. Los pacientes con síndrome de Down pueden tener este signo. El fémur se considera acortado cuando la medida hecha/medida esperada es $\leq 0,91$, y el humero $\leq 0,89$.

Los estudios publicados en la literatura reportan que del 24 - 45% de los fetos con trisomía 21 tenían fémures cortos y entre 24 - 54% humeros cortos, comparado con la población de control que tenía < 5% de acortamiento de estos huesos. Actualmente hay trabajos mostrando que el humero corto tiene más valor predictivo que el fémur corto.

El hallazgo de los dos huesos largos cortos parece ser menos importante que el hallazgo aislado de un humero corto. Esto puede reflejar la contribución relativa de los individuos constitucionalmente pequeños. El LR o la probabilidad de aneuploidía para fémur y humero cortos es de 2,7 (IC 95%, 2,1-6,0) y 7,5 (IC 95%), respectivamente. Los huesos largos cortos también están asociados a displasias esqueléticas y RCIU.

En conclusión, aunque la medición de los huesos largos se realiza rutinariamente en la biometría de las semanas 16 a 24, la evaluación del acortamiento se debe considerar como parte del tamizaje. El acortamiento del fémur o del humero es un marcador blando para trisomía 21 y su portador debería ser considerado para evaluación en una institución de tercer nivel (II1A). Al encontrar estos huesos

cortos es necesario evaluar los demás huesos largos, si existe compromiso de todos los huesos largos hay que descartar una displasia ósea y considerar seguimiento (IIIB).

13.2.3 Intestino ecogénico.

Este marcador se refiere a la presencia de hiper ecogenicidad en el intestino comparándolo con el hueso iliaco adyacente, utilizando un transductor de 5Mhz y bajando la ganancia al punto de ver solamente el hueso, Stocking y colaboradores categorizaron la ecogenicidad del intestino en tres grados. El grado 1 hace referencia a una ecogenicidad menor que la del hueso, en el grado 2 la ecogenicidad es igual a la del hueso, y en el grado 3 es mayor a la del hueso. La asociación con aneuploidía y otras entidades se da con los grados 2 y 3.

El intestino ecogénico es diagnosticado en el 0,2 a 1,4% de todas las ecografías del segundo trimestre. Se puede encontrar en fetos normales, fetos con aneuploidía, RCIU, sangrado intra amniótico (abruptio de placenta posterior a procedimientos invasivos), fibrosis quística, infecciones congénitas (CMV, toxoplasma, herpes, varicela), talasemia, parvovirus, y con trisomías 13, 18 o 21.

Por lo anterior, se debe realizar cariotipo, evaluación para determinar la condición de portadores de fibrosis quística en ambos padres, pruebas serológicas maternas para CMV y toxoplasmosis (Ig G e Ig M), una evaluación detallada del feto y seguimiento ecográfico por riesgo de RCIU.

En conclusión, la evaluación del intestino fetal ha de hacerse de manera rutinaria en la ecografía de las semanas 16 a 24 (IIIB). La ecogenicidad igual o mayor a la del hueso es significativa (II2A). No se requiere evaluación adicional al encontrar una ecogenicidad menor a la del hueso (II2D).

La ecogenicidad grados 2 y 3 debe llevar a efectuar una evaluación detallada de la morfología fetal en búsqueda de anomalías estructurales, de otros marcadores de aneuploidía (II2A) y de signos de obstrucción o perforación intestinal (II2B).

13.2.4 Foco ecogénico intracardiaco

Este marcador es descrito como áreas de ecogenicidad comparables a las del hueso en la región de los músculos papilares, en cualquiera de los ventrículos. El foco debe ser visto desde varios ángulos para asegurarse de que no corresponde con reflexiones especulares de los músculos papilares.

Se encuentran en cerca del 1,5 al 4% de los embarazos normales.

En pacientes de bajo riesgo la presencia de un foco ecogénico intracardiaco como único hallazgo no se ha asociado a un aumento del riesgo para síndrome de Down (LR 2,8 IC 1,5-5,5). El foco ecogénico intracardiaco como hallazgo incidental en una mujer menor de 35 años no amerita estudio genético. La presencia de dicho hallazgo junto a otro marcador blando o a una anomalía estructural justifica un estudio genético.

En conclusión, el foco ecogénico intracardiaco debe ser evaluado como parte del corte de cuatro cámaras en la ecografía de las 16 a 24 semanas (IIIB). Un foco ecogénico intracardiaco aislado no requiere evaluación adicional (IIID).

Mujeres con el hallazgo anterior pero con riesgo dado por edad o tamizaje serológico $> 1/600$, deberían ser aconsejadas en cuanto a la posibilidad de realizar cariotipo (II2B). A las mujeres con focos ecogénico múltiples, biventriculares o en ventrículo derecho se les debe efectuar cariotipo (II2A).

13.2.5 Quistes de los plexos coroideos (QPC)

Corresponde a una lesión anecoica bien circunscrita dentro del plexo coroideo que mide 3 mm o más. Es vista en cerca del 1 al 2,5% de los embarazos normales como hallazgo aislado, y no tiene significado patológico. Pueden ser unilaterales, bilaterales o múltiples.

Se observan en el plano axial de la cabeza dentro de los ventrículos laterales. Cuando se asocian a otros hallazgos estructurales constituyen un alto riesgo para trisomía 18. En este caso hay que hacer énfasis en la evaluación morfológica de las manos. El QPC no se ha asociado con riesgo para trisomía 21.

En un estudio multicéntrico Chitty y colaboradores estudiaron el significado de los quistes en los plexos coroideos, en una población sin seleccionar, concluyendo que la presencia de estos eleva el riesgo de aneuploidía 1,5 veces, principalmente la trisomía 18.

Bronsteen y colaboradores estudiaron 49.435 fetos entre las semanas 16 a 25, detectando QPC en 1.209 (2,3%) asociados a otras anomalías, y como hallazgo aislado en 1.060 casos; ninguno de estos fetos con el hallazgo aislado tenía trisomía 18. Durante el periodo de estudio 50 casos de trisomía 18 fueron identificados y la mitad de ellos tenían quistes en los plexos coroideos.

Dedujeron que el hallazgo de quistes en los plexos coroideos debe llevar a un cuidadoso examen de las manos fetales, y si por lo demás el examen es normal, el riesgo de trisomía 18 es bajo. La necesidad de amniocentesis está determinada por la presencia de anomalías asociadas.

El 10% de los casos de trisomía 18 se presentan con un quiste en los plexos coroideos como hallazgo único. El LR para trisomía 18 cuando se encuentra un quiste del plexo coroideo es de 7 (IC 4-12). El número, tamaño y distribución de los quistes no cambia el riesgo.

En conclusión, se debe evaluar la presencia de quistes en los plexos coroideos como parte de la evaluación ultrasonográfica de las 16 a 24 semanas (IIIB). Los quistes en los plexos coroideos como hallazgo aislado, no requieren evaluación adicional cuando la edad materna y el tamizaje serológico son menores al riesgo que tiene una mujer de 35 años (II2E).

El cariotipo fetal debe ser ofrecido si el quiste del plexo coroideo aislado se encuentra en una mujer de 35 o más años, o si tiene tamizaje serológico positivo para trisomía 18 o 21 (II2A). Todas las mujeres con quistes en los plexos coroideos fetales y con malformación asociada han de ser aconsejadas para realizar cariotipo (II2A)

13.2.6 Ventriculomegalia cerebral

Es definida como un atrio entre 10 y 15 mm. La medida se ha estandarizado para ser efectuada según las guías de la ISUOG (Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología), perpendicular al eje mayor del ventrículo lateral, cerca de la porción más posterior del plexo coroideo, en el plano axial justo caudal al corte en donde se lleva a cabo la medición del diámetro biparental (plano trans ventricular).

La ventriculomegalia aislada presenta un rango de incidencia muy amplio, desde 1/50 a 1/600 embarazos, lo cual correlaciona muy bien con la incidencia de cariotipo fetal anormal en estos casos, descritos en la literatura en el 3,8%, con rangos que van desde 0 a 28%. Esta gran variabilidad en la incidencia de malformaciones asociadas se puede explicar por la no estandarización de la medida del ventrículo en los diversos estudios.

La ventriculomegalia idiopática se encuentra en aproximadamente el 0,15% de los fetos con cariotipo normal y en el 1,4% de los fetos con trisomía 21, y cuando no se asocia a otras malformaciones la VM se relaciona con aneuploidía en un 3-15% de las *borderlines*, siendo más bajo este porcentaje en las denominadas severas. Esto le da un LR de 9 para el riesgo de anomalías en el cariotipo.

En cuanto a la vinculación con anomalías no cromosómicas, la ventriculomegalia puede asociarse a alteraciones en la circulación del líquido cefalorraquídeo como la obstrucción dentro del sistema ventricular, trastornos de la migración neuronal, procesos destructivos del SNC o malformaciones de este tales como agenesia del cuerpo calloso y anomalías vasculares. También se ha asociado a

defectos en otros órganos o sistemas. El porcentaje de malformaciones en ventriculomegalia severas (VM > 15 mm) puede alcanzar el 60% y disminuye al 10-15% en las ventriculomegalias *borderlines* (VM: 10-15 mm).

El resultado en el neurodesarrollo de los niños con diagnóstico prenatal de ventriculomegalia aislada es normal en más del 90% de los casos si las medidas del ventrículo están entre 10-12 mm, cuando son mayores el neurodesarrollo es anormal en el 10 al 36% de los casos, dependiendo de anomalías asociadas, etiología y tamaño ventricular, como ya se mencionó.

Los factores relacionados con mal pronóstico en neurodesarrollo son la asociación con otras anomalías y la progresión de la ventriculomegalia a lo largo de la gestación, lo cual ocurre hasta en el 16% de los casos. Después del diagnóstico prenatal de ventriculomegalia se recomienda la evaluación materna en busca de infección congénita.

Para finalizar, la medición de los ventrículos laterales debe hacerse si subjetivamente parecen más grandes que el plexo coroideo adyacente (IIIB). Si se encuentra ventriculomegalia: es necesaria una cuidadosa evaluación para determinar la presencia de otros marcadores blandos o malformaciones asociadas (IIIB); evaluación de laboratorio para infección congénita y aneuploidía (IIIB); y considerar la RM como técnica imagenológica adicional (II2C). La evaluación neonatal y el seguimiento son importantes para descartar anomalías asociadas y determinar el potencial neurodesarrollo anormal (II2B).

13.2.7 Pielectasias

La dilatación de la pelvis renal es un hallazgo común en la ecografía de segundo trimestre, con una incidencia del 0,3 al 4,5%. El diagnóstico de pielectasia se hace con una pelvis renal de 5 a 10 mm de diámetro AP, sin dilatación de los cálices. Los fetos con hidronefrosis, diámetro AP > 10 mm corren claro riesgo de tener anomalías estructurales que requieren evaluación posnatal. Benacerraf y colaboradores sugirieron en 1990 la asociación de pielectasias con aneuploidía —síndrome de Down— (LR 1,9 (0,7 a 5,1); 25% de los fetos con Down tenían pielectasias vs. 4,8% de fetos con cariotipo normal).

Un estudio retrospectivo revisó los hallazgos de 25.586 ecografías de bajo riesgo en mujeres sin seleccionar y determinaron una incidencia de pielectasias en el 1,25% de los casos, todos sin aneuploidía. La falta de asociación de este hallazgo aislado con aneuploidía hace que no se justifique el riesgo de la amniocentesis en estos pacientes; sin embargo, de un 25 a un 33% de los pacientes

muestran progresión de las pielectasias, y por tanto se recomienda control ecográfico en el tercer trimestre.

En suma, se deben evaluar los riñones fetales como parte del tamizaje ecográfico en las semanas 16 a 20, y si se visualiza dilatación de la pelvis hay que medir el diámetro anteroposterior (IIB). Todos los fetos con una pelvis renal \geq a 5 mm requiere una ecografía en el periodo neonatal, y aquellos con pelvis renal $>$ 10 mm, control ultrasonografico en el tercer trimestre (II2A). El hallazgo aislado de pielectasias no necesita cariotipo (II2E). La remisión de los casos de pielectasias se debe ordenar cuando la mujer tenga riesgo aumentado de aneuploidía por edad o por marcadores serológicos (II2A).

13.2.8 Arteria umbilical única

Hace referencia a la presencia de una sola arteria umbilical en el cordón y alrededor de la vejiga. Como hallazgo único no ha sido relacionado significativamente con aneuploidía fetal, pero ha sido asociado con anomalías cardíacas y renales, al igual que con bajo peso al nacer.

Se recomienda la evaluación de los vasos del cordón por ser considerado parte de la ecografía obstétrica que se realiza de las 16 a 20 semanas (IIIA). Por otro lado, el hallazgo de arteria umbilical única exige una evaluación detallada de toda la anatomía fetal, incluyendo riñones y corazón (II2AB), pero el hallazgo aislado de esta no justifica la realización de cariotipo (II2A).

13.2.9 Megacisterna magna

La cisterna magna se mide en su diámetro AP en el corte axial, que se obtiene al angular caudalmente el transductor al obtener la imagen para el DBP y la CC, más específicamente en el plano trans-cerebelar.

El límite posterior de la cisterna magna está dado por la tabla interna del hueso occipital y el límite anterior es la parte posterior e inferior del vermis cerebeloso. El diámetro normal es hasta de 10 mm. La megacisterna magna ha sido descrita en asociación con aneuploidía, especialmente trisomía 18. La asociación se hace más fuerte en ausencia de ventriculomegalia y en la presencia de otras anomalías. Como hallazgo aislado, no se ha encontrado relación fuerte con aneuploidía.

Este hallazgo pertenece al llamado complejo de Dandy Walker, al cual también pertenecen la variante Dandy Walker (hipoplasia del vermis cerebeloso) y el Dandy Walker clásico, siendo la categoría más

benigna de dicha patología. Esta patología se ha relacionado con quistes aracnoideos, síndrome oro facial, síndrome de Meckel-Gruber y síndrome de Di George.

Recomendaciones: medir la cisterna magna, si subjetivamente parece aumentada, como parte de la ecografía de las semanas 16 a 24 (IIIB). El hallazgo único de megacisterna magna no justifica la realización de cariotipo (IIID). El hallazgo de megacisterna magna debe garantizar la valoración por un experto para la posible realización de modalidades diagnósticas adicionales (RM) (IIIB). Si este hallazgo se encuentra asociado a otra anomalía se debería ofrecer la realización del cariotipo (IIIB).

13.2.10 Hueso nasal

La hipoplasia del hueso nasal ha sido reconocida como una característica posnatal de la trisomía 21. El hueso nasal se busca en un corte sagital de la cara en donde se observe el maxilar superior sin que se vea el hueso cigomático. La ausencia del hueso nasal o una medida por debajo del percentil 2,5 se considera significativa.

El hallazgo de hipoplasia o ausencia del hueso nasal es un marcador para trisomía 21, en tanto que un hueso nasal normal reduce significativamente el riesgo. El LR de este hallazgo depende de la raza; el promedio es de 51, pero en caucásicos es tan alto como de 132, y en africanos, de 8,5. El LR negativo es de 0,39 para caucásicos y de 0,27 para afro caribeños. La hipoplasia nasal no se ha asociado con otras aneuploidias.

La evaluación del hueso nasal no se considera parte de la evaluación ecográfica de las 16 a 24 semanas (IIIB). La hipoplasia, o ausencia del hueso nasal, es un marcador de síndrome de Down, y si se sospecha se debe sugerir la revisión por un experto (II2B).

13.2.11 Clinodactilia del 5º dedo

Es la hipoplasia o ausencia de la falange media del dedo, lo que ocasiona la desviación del quinto dedo medialmente. Este hallazgo se encuentra en el 60% de los neonatos con trisomía 21. Durante el tamizaje prenatal se ha visto en un 18,8% de los fetos con síndrome de Down y en el 3,4% de los fetos normales (LR 5,6 IC 2,5-11,9). No está relacionado con anomalías no cromosómicas.

La evaluación de clinodactilia del 5º dedo no está incluida como parte de la ecografía de las semanas 16 a 20 (IIIC). La búsqueda de este marcador debería considerarse como parte de la evaluación de tercer nivel (IIIB)

13.3 Importancia de la ausencia de marcadores blandos

La presencia de los marcadores blandos puede ser utilizada para identificar los fetos en alto riesgo de aneuploidía y su ausencia empleada para determinar riesgo reducido de aneuploidía.

En una paciente con edad materna avanzada la ausencia de cualquier marcador parece estar asociada con riesgo disminuido de aneuploidía comparado con el riesgo empírico dado por la edad. Con un informe de ecografía normal la reducción del riesgo de aneuploidía varía aproximadamente del 60 al 83%.

13.4 Importancia de la presencia de un marcador

Debido a que los marcadores ultrasonográficos son también comunes entre los fetos con cariotipos normales, puede no estar claro cuando se requiere el cariotipo. Para ayudar a encontrar los pacientes en riesgo, dos métodos ecográficos han sido recomendados: Benacerraf y colaboradores utilizan el *Index Scoring System (ISS)*, donde se califica con puntaje de 2 a los defectos estructurales y al pliegue nuchal engrosado, y con 1 el intestino ecogénico, foco ecogénico intracardiaco, pielectasias, fémur y humero corto. Un puntaje mayor de 2 es considerado significativo para alteración cromosómica (tabla 13.2)

Tabla 13.2 Sistema de estadiaje

Table 2 Scoring system for the genetic sonogram modified from Benacerraf et al.²²

Sonographic finding	Score
Major anomaly	2
Nuchal fold ≥ 6 mm	2
Short femur	1
Short humerus	1
Pyelectasis ≥ 4 mm	1
Hyperechoic bowel	1
Echogenic intracardiac focus	1

Mediante este método los autores reportan una sensibilidad de 73% para detectar trisomía 21, con un 4% de falsos positivos. Recientemente se ha introducido la edad materna al sistema, dando un puntaje de 1 a la edad de 35 a 39 años y de 2 a la de 40 años o más, lo cual ha dado una sensibilidad de 87% pero a su vez un 27% de falsos positivos.

Por otro lado, Nyberg y colaboradores han empleado el Age-adjusted Ultrasound Risk Assessment (AAURA), aplicando los LR de los marcadores al riesgo a priori dado por la edad materna. Utilizando un umbral de 1/200, este método ha alcanzado una sensibilidad de 74% en población de alto riesgo. Winter y colaboradores diseñaron un estudio para comparar la eficacia del ISS y el AAURA en la detección del síndrome de Down. Los autores concluyeron que los dos métodos son equivalentes y detectaron el 50% de los casos de trisomía 21 con un 5% de falsos positivos. En la tabla 13.3 se resumen los principales marcadores blandos y su correspondiente probabilidad de trisomías 18 y 21 según la evidencia más recientemente dada en la guía canadiense.

Tabla 13.3 Marcadores blandos y asociación con trisomías

Marcadores blandos ecográficos en el 2º trimestre y su probabilidad de aneuploidia (trisomías 18, 21), basados en la evidencia.			
Marcadores blandos ecográficos (evidencia y clasificación)	Aneuploidia (Likelihood ratio)		Anomalías congénitas asociadas
	T21	T18	
A. Ecografía de tamizaje (16-20 semanas)			
Pliegue nucal (III A)	17	--	Cardiopatía
Intestino hiperecogénico (II-2A)	6	--	FQ (2%), Infección (3%), GI (6%)
Ventriculomegalia (II-2A)	9	--	ACC, SNC, infección, obstrucción
Focos cardíacos hiperecogénicos (III A)	2	--	--
Quistes del plexo coroideo (II-2A)	--	7	--
Arteria umbilical única (III A)	--	--	Renal, cardíaca
Megacisterna magna (III A)	--	--	SOPD, SMG, SIDG
Piellectasia renal (II-2A)	--	--	Hidronefrosis, reflujo
			V-U
B. Ecografía de detalle			
Clinodactilia (II-2A)	5,6	--	--
Húmero (corto) (II-2A)	7,5	--	Displasias esqueléticas, RCIU
Fémur (corto) (II-2A)	2,7	--	Displasias esqueléticas, RCIU
Ausencia o hipoplasia de hueso nasal (II-2A)	51	--	--
C. Estudios ecográficos sin utilidad			
Braquicefalia (III B)	En estudio	--	--
Ángulo iliaco (II-2A)	--	--	--
Longitud de la oreja (III B)	3-5	--	--
Pie en sandalia (III B)	--	--	--

FQ: Fibrosis quística, ACC: Agenesia del cuerpo calloso, SNC: Sistema Nervioso Central, SOPD: Síndrome oro-facio-digital, SMG: Síndrome de Meckel Gruber, SIDG: Síndrome de Di-George, RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino. Modificado de la referencia 6.

13.5 Único marcador vs múltiples marcadores

Se considera un marcador aislado cuando este no está asociado a una anomalía mayor ni a otro marcador blando. Nyberg y colaboradores compararon los hallazgos, entre las semanas 14 a 20, de 186 fetos con trisomía 21 contra un grupo control de 8.728 fetos normales.

El marcador único fue encontrado en el 22,6% de los fetos con trisomía 21 vs. 11,3% de los fetos controles ($p < 0,001$). El pliegue nucal (LR 11) y el intestino ecogénico (LR 6,7) mostraron la asociación más fuerte, con trisomía 21 como marcadores aislados, seguidos por el húmero corto (LR

5,1), fémur corto (LR 1,5), foco ecogénico intracardiaco (LR 1,8) y pielectasias (LR 1,5). El foco ecogénico fue encontrado en el 7,1% de los fetos con trisomía 21 y en el 3,9% de los fetos normales. Broomley y colaboradores sugieren que la presencia de varios marcadores tiene más importancia que el hallazgo aislado de uno de ellos. La presencia de 2 o más de estos marcadores resultaron en un LR de 14. A las mismas conclusiones llegaron Sohl y colaboradores en un estudio de 104 fetos con cariotipo anormal, donde encontraron que la presencia de 2 o más marcadores incrementa el riesgo de aneuploidía 12 veces.

13.6 Población de bajo riesgo vs población de alto riesgo

Los marcadores blandos para síndrome de Down inicialmente se describieron para ayudar a mejorar la detección de esta trisomía en mujeres de alto riesgo. La ecografía normal ha sido utilizada para disminuir el riesgo de síndrome de Down en mujeres mayores de 35 años que quieren evitar la amniocentesis.

Nyberg y colaboradores concluyeron que la ecografía normal está asociada con una reducción de 60% para síndrome de Down, y Nadel y colaboradores calcularon que la probabilidad de tener un feto con trisomía 21 disminuye de 18,8% a 5.3% para mujeres de 40 años, ante una ecografía normal.

Los datos disponibles sugieren que los hallazgos ultrasonográficos son independientes de la edad y de los marcadores bioquímicos, y de esta manera los marcadores blandos podrían ser aplicables a las pacientes de bajo riesgo.

La importancia de la detección de los marcadores blandos de aneuploidía es mayor entre las mujeres de alto riesgo, en quienes la sensibilidad y el valor predictivo positivo son altos; por otro lado, el porcentaje de falsos positivos puede ser inaceptablemente alto (13 a 17%) si uno de los marcadores es detectado en mujeres de bajo riesgo.

13.7 Marcadores blandos no establecidos en la práctica clínica

13.7.1 Braquicefalia

Los fetos afectados con trisomía 21 tienen mayor riesgo de presentar anomalías en el crecimiento y maduración cerebral. Esto causa un acortamiento en la longitud fronto occipital debido a la presencia de un lóbulo frontal más pequeño. El cráneo, subsecuentemente anormal, o braquicefalia se ha evaluado como una herramienta de tamizaje. Inicialmente se estudió como el índice cefálico: IC: DBP/DOF. Estudios más recientes han estudiado el lóbulo frontal hipoplásico con varias mediciones y cálculos.

El IC no varía de forma importante entre T21 y fetos normales. No hay LR que midan el tamaño del lóbulo frontal aún. El cráneo en forma de fresa se ha asociado con T 18, pero no se ha evaluado de forma prospectiva en la población de bajo riesgo.

Por tanto, la braquicefalia no se ha establecido como un marcador eficaz de aneuploidía. No hay recomendaciones para seguimiento o cambios en el manejo neonatal como resultado de este hallazgo o anomalías en la biometría del lóbulo frontal.

13.7.2 Aumento del ángulo iliaco

Se ha asociado la trisomía 21 postnatal con casos de un mayor ángulo de los huesos iliacos. Se han descrito dos técnicas de medición que usan la vista axial o transversa de la pelvis fetal.

Se considera que un ángulo igual o mayor a 90 grados se debe considerar como el límite superior para tamizaje de T21. No hay adecuada sensibilidad para embarazos de bajo riesgo.

La forma de medición no es útil para ser empleada como método de tamizaje y no es útil en pacientes de bajo riesgo.

13.7.3 Longitud corta de oreja

Las orejas pequeñas, de implantación baja son hallazgos de T21 así como de otras aneuploidias. La posición es difícil de determinar pero la longitud es posible de medir y existen rangos normales establecidos. Se mide en un plano coronal y se define como la distancia máxima entre el borde externo superior o inferior.

Un estudio prospectivo determina una sensibilidad del 32% y una especificidad del 93%, lo que sugiere un LR entre 3 y 5. Sin embargo, en un 29% de los fetos no es posible realizar la medición, por lo que su uso se relegará a otros protocolos.

13.7.4 Pie en sandalia

Se describe como una separación entre el ortejo mayor y el segundo. Se presenta en el 45% de los casos de T21. Es un hallazgo del segundo trimestre. Puede ser una variante normal y no necesariamente asociarse a aneuploidía. No serán necesarios más estudios si es un hallazgo aislado.

13.8 Discusión

El diagnóstico prenatal de aneuploidía fetal es generalmente invasivo, acompañado de los riesgos inherentes a cada procedimiento. Aunque es poco común, alguna complicación implicaría la pérdida del feto. *La madre debe comprender la necesidad del diagnóstico versus el riesgo probable, pero debe ser voluntario.*

El diagnóstico y tamizaje de anomalías fetales hacen el Ultrasonido entre las 16 a 20 semanas clínicamente efectivo y costo efectivo, tomando en cuenta que es tiempo dependiente. Si se detectan anomalías fetales o marcadores blandos en el ultrasonido de rutina, se debe comunicar al médico tratante.

Existen aproximadamente 16 marcadores blandos y unos 5 son considerados útiles para la evaluación de aneuploidias al momento del tamizaje. El aumento del pliegue nucal, el intestino ecogénico, ventriculomegalia leve, foco ecogénico cardíaco y los quistes de plexo coroideo se asocian con mayor riesgo de aneuploidía.

Los plexos coroideos se asocian a T18, la clinodactilia y el hueso nasal, no son parte del tamizaje de 16 a 20 semanas. La arteria umbilical única, megacistema magna y pielectasias, no tienen una correcta asociación con aneuploidía como hallazgos aislados y no se deben considerar sin la existencia de otros factores de riesgo.

Cuatro marcadores: braquicefalia, ángulo iliaco, longitud de la oreja y pie en sandalia no se establecen como marcadores para tamizaje en poblaciones de bajo riesgo. La reducción del riesgo se ha validado en estudios prospectivos utilizando protocolos de investigación rigurosos. Cuando existan más de dos marcadores se recomienda que la paciente sea referida para confirmación, consejo y posible investigación.

Tres de los marcadores: arteria umbilical única, pielectasia y mega sistema magna, se asocian con riesgo aumentado de problemas no cromosómicas cuando se ven de forma aislada

13.9 Conclusiones

Los marcadores blandos para aneuploidias son considerados una herramienta útil en el diagnóstico prenatal del segundo trimestre. Es importante considerar que la ecografía llamada genética, en la cual se observan estos marcadores, tiene como finalidad la de descartar aneuploidias y anomalías

estructurales no diagnósticas en la ecografía de las semanas 11 a 14, en los grupos poblacionales de alto y bajo riesgo.

Otro objetivo de este tipo de ecografía es el de salvar vidas, ya que con la implementación del tamizaje se han logrado reducir las amniocentesis innecesarias que adicionan un riesgo de pérdidas fetales en esta población.

Por lo expuesto, y dada la relevancia del operador en el estudio ultrasonográfico, los médicos especialistas en el área del ultrasonido (ginecoobstetras, materno-fetales, radiólogos) deben recibir un entrenamiento acorde a los estándares de calidad internacional, con criterios unificados, para realizar un mejor diagnóstico de las patologías malformativas y disminuir la tasa de procedimientos invasivos.

13.10 Bibliografía

Anthony O. Odibo^{1*} and Alessandro Ghidini² Role of the second-trimester 'genetic sonogram' for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and noninvasive prenatal testing. *Prenatal Diagnosis* 2014, 34, 511–517

Moreno-cid, M. Rubio-Lorente, Rodríguez, M. Pacheco, G. Román, O. Arias, A. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 247–253

Bonilla, Fernando. Et al. High Definition Real Time Ultrasound of Embryonic and Fetal Malformations before week 16. *Donald School Journal in Obstetrics and Gynecology*. Enero-marzo 2013

Opinion. Role of second-trimester ultrasound in screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 241–244

Agathokleous, M. Chaveeva, A. Poon, C. Kosinsk, P. Nicolaides, H. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 247–261

Avni, Fred. Rosine Lejeune, Massez, Anne. Cassart, Marie. *Ultrasound During the Second and Third Trimester. Abdominal Imaging*. 2013

Souka, A. Papastefano, A. Performance of third-trimester ultrasound for prediction of small-for-gestational-age neonates and evaluation of contingency screening policies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 535–542

Mohammed Khairy Ali, Sherif A. Shazly, Ali H. Ali, Ahmed Y. Abdelbadee, Ahmed M. Abbas *Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester fetuses. Middle East Fertility Society Journal* (2012) 17, 145–151

Salomon, L. et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116–126

Sooklim, Ratchadawan Saknan Manotaya. Fetal facial sonographic markers for second trimester Down syndrome screening in a Thai population. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 111 (2010) 144–147

Jayprakash Shah. Sonography Markers of Chromosomal Abnormality in Second Trimester. *DSJOUG*. Octubre-diciembre, 2010 (4) 337-347

Bottalico, Chen, M. Tartaglia, B. Rosario, D. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 161–168

Fionnuala M. Breathnach, Ann Fleming, Fergal D. Malone. The second trimester genetic sonogram. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 145C:62–72 (2007)

Van den Hof, Michiel. D, Halifax, R. Douglas Wilson. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(6):592–612

Souter, Vivienne. Nyberg, David. Benn, Peter. Zebelman, Arthur. Luthy, David. Correlation of Second-Trimester. Sonographic and Biochemical Markers. *J Ultrasound Med* 23:505–511, 2004

Nicolaidis, K. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313–321

Anderson, M. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 354–358

Shipp, Thomas. Benacerraf, Beryl. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22: 296–307.

Nyberg, David. Souter, Vivienne. Sonographic Markers of Fetal Trisomies Second Trimester. *J Ultrasound Med* 20:655–674, 2001

Drugan, Arie. Johnson, Mark. Evans, Mark. Ultrasound Screening for Fetal Chromosome Anomalies. *American Journal of Medical Genetics* 90:98–107 (2000)