

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



COMPENDIO DE TEMAS SELECTOS EN MEDICINA
MATerno FETAL

**Tesis sometida a 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**

MARCELA LÓPEZ SÁNCHEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico primeramente a Dios, ya que sin él nada podemos hacer. Él me concedió el privilegio de la vida y me ofrece lo necesario para lograr mis metas. Gracias por las pruebas que me hicieron crecer como persona y me permitieron dar lo mejor de mí, pero lo mejor de todo, me acercaron más a ti.

A mis padres y hermanas, a mis suegros y mis cuñados y a mí querida Inés. Asimismo, a mi esposo Andrés Acosta Cortés y a mi hija Daniela Acosta López, por enseñarme que las metas son alcanzables y que una caída no es una derrota, sino el principio de una lucha que siempre termina en logros y éxitos. Gracias por orientarme, a pesar de los inconvenientes. Este triunfo también es de ustedes.

A mis profesores, doctores y principalmente a mi tutor, por brindarme formación profesional, quienes dedicaron tiempo, aportándome ayuda y experiencias, y a su vez me enseñaron a enamorarme de la profesión.

AGRADECIMIENTO

La vida se encuentra plagada de retos, y uno de ellos es la universidad. Tras verme dentro de ella, me he dado cuenta que más de ser un reto, es una base no solo de entendimiento del campo en el que me he visto inmersa, sino también, para lo que concierne a la vida y mi futuro.

Por esta razón, quiero agradecer primeramente a Dios, por ser mi fuerza interna desde el inicio, conocedor de mis debilidades y fortalezas durante todo el proceso.

A mis padres y hermanas, a mis suegros y mis cuñados y a Inés. Igualmente, a mí querido esposo Andrés Acosta Cortés, y a mi amada hija Daniela Acosta López, sin ellos no hubiera sido posible alcanzar todos los logros que obtuve en la universidad, incluyendo la culminación de esta tesis.

A mis profesores, tutores, doctores, compañeros y demás personas que han sido parte de este proceso, por su ayuda y comprensión en el desarrollo de mi labor como estudiante y principalmente, como profesional.

“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 por el grado y título de Médico Especialista en Medicina Materno Fetal.”



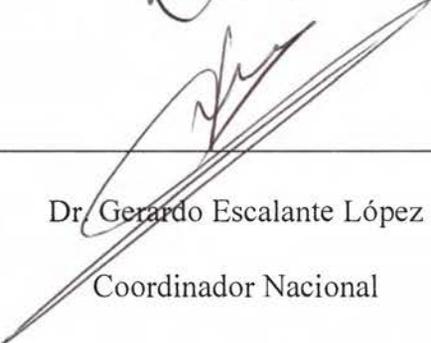
Dra. María Dolores Zarco López

Asesora de Tesis



Dr. Alejandro Chinchilla González

Asesor de Tesis



Dr. Gerardo Escalante López

Coordinador Nacional

Programa de Posgrado en Medicina Materno Fetal



Marcela López Sánchez

Candidato

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	xii
ABSTRACT.....	xiv
LISTA DE TABLAS	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS	xvii
CAPÍTULO I.....	i
1. INTRODUCCIÓN.....	2
CAPÍTULO II.....	4
2. DESARROLLO DEL TEMA.....	5
Tema I.....	6
2.1. Sífilis y embarazo (Syphilis and pregnancy).....	7
2.1.1. Resumen.....	7
a. Introducción.....	7
b. Agente etiológico.....	8
2.1.2. Manifestaciones clínicas	8
a. Infección fetal.....	12
b. Sífilis congénita temprana.....	13
c. Sífilis congénita tardía.....	14
2.1.3. Diagnóstico.....	15
a. Tratamiento	18
Bibliografía	21
Tema II	23
2.2. Aloinmunización por factor Rh y anticuerpos irregulares.....	24
2.2.1. Introducción.....	24
a. Historia.....	24
b. Incidencia	26
c. Fisiopatología.....	26
2.2.2. Aloinmunización RHESUS y enfermedad hemolítica del feto y recién nacido	30
a. Genética.....	30

b.	Prevencción de la enfermedad hemolítica Rh en el feto y en el recién nacido	31
c.	Preparaciones	31
d.	Indicaciones	31
2.2.3.	Diagnóstico.....	34
a.	Determinación de anticuerpos maternos	34
b.	Tipificación de sangre fetal.....	36
c.	Amniocentesis para seguimiento de la severidad de la EHFR	37
d.	Cordocentesis.....	37
e.	Ultrasonido.....	38
2.2.4.	Manejo clínico.....	39
a.	Primer embarazo afectado.....	39
b.	Feto o infante previamente afectado	40
2.2.5.	Transfusión intrauterina.....	41
a.	Técnica	41
b.	Pasos.....	41
2.2.6.	Complicaciones y resultados.....	43
a.	Transfusiones neonatales	43
b.	Resultados neurológicos.....	44
c.	Otras modalidades de tratamiento.....	44
d.	Opciones terapéuticas futuras	45
2.2.7.	Enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido debida a anticuerpos distintos al RHD.....	45
a.	ANTI Rhc.....	45
b.	ANTI RhC, RhE, Y Rhe.....	46
c.	ANTI M.....	46
d.	ANTI DUFFY	46
e.	ANTI KIDD	46
f.	ANTI KELL.....	46
	Bibliografía	47
	Tema III.....	49
2.3.	Dengue y embarazo	50
2.3.1.	Introducción.....	50
a.	Aspectos históricos y epidemiología	50
b.	Agentes etiológico, vector, transmisor e inmunidad	53
2.3.2.	Manifestaciones clínicas	55

a.	Fiebre por dengue o dengue clásico.....	55
c.	Patogénesis del dengue hemorrágico.....	57
d.	Patogénesis en principales órganos	59
d.	Efectos del dengue sobre el feto y el recién nacido.....	61
2.3.3.	Diagnóstico.....	62
b.	Vacuna contra el dengue.....	63
c.	Mosquitos transgénicos	64
d.	Medicamentos antivirales contra el dengue.....	64
Tema IV	67
2.4.	Fisiopatología de la Diabetes gestacional	68
2.4.1.	Introducción.....	68
2.4.2.	Cambios metabólicos en el embarazo	69
a.	Metabolismo de la glucosa	69
b.	Metabolismo basal.....	70
d.	Metabolismo basal en la DMG	71
e.	Sensibilidad a la insulina en el embarazo normal	72
f.	Sensibilidad a la insulina en la DMG	72
g.	Mecanismo de resistencia a la insulina en el embarazo	72
h.	Resistencia a la insulina en la DMG.....	74
i.	Secreción de insulina en el embarazo normal.....	76
j.	Secreción de insulina en la DMG.....	77
2.4.3.	Relaciones de la epigenética con la diabetes mellitus gestacional	78
2.4.4.	Regulación epigenética	80
	Bibliografía	81
Tema V	83
2.5.	Ultrasonido pélvico. Anatomía básica y hemodinamia pélvica	84
2.5.1.	Ultrasonido pélvico.....	84
2.5.2.	Ecografía transvaginal.....	84
a.	Preparación de la paciente.....	86
b.	Preparación de la sonda	86
c.	Técnica de exploración.....	87
2.5.3.	Pelvis verdadera y falsa.....	89
a.	Musculatura pélvica, planos faciales, inserciones ligamentosas.....	90
2.5.4.	Anatomía vascular.....	93

a.	Útero y vagina.....	97
b.	Los ovarios.....	102
c.	Las trompas uterinas o de falopio	103
d.	Estructuras vestigiales.....	104
e.	Los uréteres	104
f.	La vejiga.....	105
g.	El colon rectosimoide	106
	Bibliografía.....	106
	Tema VI.....	107
2.6.	Imagenología en infertilidad.....	108
2.6.1.	Introducción.....	108
2.6.2.	Técnicas de imágenes	108
a.	Hiterosalpingografía	109
b.	Histerosonografía (sonoHG).....	110
c.	Técnica y medio contraste	111
d.	Documentación	113
e.	Comparación de la sonoHG con la HSG, histeroscopia y otras modalidades de imágenes.....	115
2.6.3.	Anomalías congénitass del útero y de las trompas de falopio.....	115
2.6.4.	Anomalías adquiridas de útero y trompas de Falopio: Anomalías internas	120
a.	Fibromas	120
b.	Pólipos endometriales.....	121
c.	Adenomiosis	122
d.	Sinequias uterinas.....	123
e.	Estenosis cervical.....	123
2.6.5.	Anomalía de las trompas de Falopio	124
a.	Oclusión tubaria	124
b.	Hidosalpink.....	125
c.	Salpingitis ístmica nodosa	125
	Bibliografía.....	126
	Tema VII.....	128
2.7.	Aborto recurrente.....	129
2.7.1.	Introducción.....	129
2.7.2.	Evaluación y tratamiento por causa.....	129

a.	Causas anatómicas	130
b.	Síndrome antifosfolípido (SAF).....	131
c.	Función tiroidea.....	132
2.7.3.	Otras condiciones hormonales.....	134
a.	Trombofilias hereditarias	135
b.	Infección.....	135
c.	Factor masculino	136
d.	Factores aloinmunes.....	136
e.	Factores psicológicos y ambientales	136
2.7.4.	Anormalidades genéticas en AR.....	137
a.	Translocaciones balanceadas parentales	137
b.	Aneuploidia y aborto.....	138
c.	Screening genético preimplantación en pacientes con AR.....	139
	Bibliografía	140
	Tema VIII.....	142
	142	
2.8.	Perfil biofísico fetal.....	143
2.8.2.	Generalidades del perfil biofísico (PBF).....	143
a.	Técnicas para realizar el PBF.....	145
b.	Racionalización del perfil biofísico fetal	147
c.	El puntaje del PBF es inversamente relacionado con la acidosis fetal.....	148
d.	El significado del oligamnios	149
e.	Impacto del PBF en la mortalidad perinatal	150
f.	El PBF y los resultados a largo plazo	150
g.	Perfil biofísico modificado	151
h.	El PBF y la ruptura pretérmino de membranas	151
i.	Medicamentos y el perfil biofísico fetal.....	153
j.	Limitaciones del PBF	153
k.	Algoritmo sugerido para el PBF.....	154
	Bibliografía	156
	Tema IX.....	157
2.9.	Anatomía fetal normal biometría fetal	158
2.9.1.	Fecha de la gestación	158
2.9.2.	Segundo y tercer trimestres de gestación (14 a 42 semanas)	159

a.	Biometría: Siguiendo las reglas	159
b.	Diámetro biparental	161
c.	Perímetro craneal	162
d.	Perímetro abdominal	162
e.	Longitud de fémur.....	162
f.	Otros parámetros biométricos.....	163
g.	Final de la gestación	163
2.9.3.	Anatomía fetal normal	167
a.	Aparato musculo esquelético	167
b.	Aparato cardiovascular.....	171
c.	Aparato gastrointestinal	174
d.	Aparato respiratorio	177
e.	Aparato genito urinario	178
f.	Sistema nervioso central	180
	Bibliografía.....	185
	Tema X.....	186
2.10.	Parto pretérmino: Avances recientes en la prevención y manejo	187
2.10.2.	Avances en la prevención y manejo de parto pretérmino.....	188
a.	Progesterona	188
b.	Cerclaje cervical vs progesterona.....	192
c.	Pesario cervical.....	193
2.10.3.	Estrategias de manejo antenatal para reducir las complicaciones neonatales de PP corticoides antenatales	194
a.	Sufato de magnesio.....	196
	Bibliografía	197
	Tema XI.....	200
2.11.	Líquido meconizado	201
2.11.1.	Generalidades	201
2.11.2.	Maduración noral del tracto gastrointestinal.....	201
a.	Distres fetal	202
b.	Grado de meconio.....	202
2.11.3.	Manejo intraparto	204
a.	Meconio en el feto término.....	204
c.	Meconio en fetos pretérmino	206

2.11.4. Síndrome de aspiración de meconio (SAM)	207
b. Manejo	209
c. Infección	211
d. Prevención del Síndrome de Aspiración de Meconio	211
e. Amnioinfusión	212
f. Inducción de la labor a las 41 semanas	212
g. Otros métodos potenciales	213
Bibliografía	213
CAPÍTULO III	214
3. CONCLUSIONES	215
BIBLIOGRAFÍA	217
ANEXOS	226

RESUMEN

En este trabajo, se presentan 11 temas de importancia, relacionados con el área de Medicina, específicamente con la especialidad de Materno Fetal: sífilis y embarazo, aloimmunización por factor Rh y anticuerpos incompletos, dengue y embarazo, diabetes mellitus y embarazo: fisiopatología, ultrasonido pélvico. Anatomía básica y hemodinamia pélvica, imagenología en infertilidad, aborto recurrente, anatomía fetal, perfil biofísico fetal, parto pretérmino y líquido meconizado

Alrededor del 3 al 5% de los embarazos se asocian con una anomalía congénita, ya sea una malformación estructural (como una cardiopatía, o una espina bífida), un defecto cromosómico (como el síndrome de Down) u otra enfermedad fetal (como una infección, o un retraso del crecimiento intrauterino). Además, otro 4 al 5% de las gestantes presentan un alto riesgo de tener un feto con un problema severo, como por ejemplo, por ser un embarazo gemelar, por antecedentes familiares o por haber tenido un hijo previo con una anomalía congénita. Todas estas enfermedades o complicaciones cuando son detectadas prenatalmente constituyen lo que llamamos patología fetal.

La principal técnica diagnóstica durante el embarazo es la ecografía. De forma rutinaria se realizan tres ecografías a lo largo de la gestación, una en cada trimestre, y serán suficientes en alrededor del 90% de las gestaciones. Pero cuando en la embarazada existe algún tipo de riesgo, o se detecta alguna anomalía en alguna de las ecografías de rutina, deben realizarse otras pruebas.

El uso de estas técnicas ha permitido tranquilizar a muchos padres al informarles de que su bebé es normal. Y a otros les ha permitido saber que existe una anomalía mucho antes del nacimiento. Esta información ayuda a la familia y a los médicos a tomar decisiones.

El diagnóstico de un problema antes de que el bebé nazca permite a los médicos controlar de cerca la salud general del bebé, realizar las pruebas complementarias necesarias, planear cuidadosamente el momento y modo del parto, y así asegurar las mejores condiciones para que el bebé sea tratado adecuadamente después de nacer. Discutiremos

todas las implicaciones que el defecto pueda tener sobre el bebé, las opciones de tratamiento, así como las consecuencias a largo plazo.

En algunos casos, la patología fetal es incurable y de tal gravedad que finalizan con la pérdida del bebé, o hace necesario plantear a los padres la interrupción legal de la gestación. Otra gran parte de los casos, corresponden a fetos que tendrán una buena evolución si son correctamente diagnosticados prenatalmente, y así ser tratados de forma adecuada después de nacer. Finalmente, en una proporción menor pero importante, será necesario realizar un tratamiento antes del nacimiento, incluso algún tipo de cirugía fetal, para salvar la vida del bebé y mejorar su calidad de vida futura.

ABSTRACT

In this work, presented 11 issues of importance, related to the area of medicine, specifically with the specialty of Materno-Fetal: syphilis and pregnancy, alloimmunization by Rh factor and incomplete antibodies, dengue fever and pregnancy, diabetes mellitus and pregnancy: pathophysiology, pelvic ultrasound. Basic anatomy and pelvic hemodynamics, imaging in infertility, recurrent abortion, fetal Anatomy, fetal biophysical profile, preterm delivery and liquid meconizado

Around 3 to 5% of pregnancies are associated with a defect, either a structural (such as heart disease, or a spina bifida) malformation, a chromosomal defect (such as Down's syndrome) or other fetal disease (as an infection, or the intrauterine growth retardation). In addition, another 4-5% of the pregnant women present a high risk of having a fetus with a severe problem, for example, for being a twin pregnancy, by a family history or have had a previous child with a congenital anomaly. All of these diseases or complications when they are detected prenatally constitute what we call fetal pathology.

The main diagnostic technique during pregnancy is the ultrasound. Routinely held three ultrasound throughout pregnancy, one in each quarter, and will be sufficient in about 90% of pregnancies. But when there is some kind of risk in pregnant women, or is detected an abnormality in any of the routine ultrasound, other tests should be done.

The use of these techniques has allowed to reassure many parents to inform them that their baby is normal. And it has allowed others to know that there is an anomaly much before the birth. This information helps the family and doctors make decisions.

The diagnosis of a problem until the baby is born allows doctors to closely monitor the overall health of the baby, perform the necessary complementary tests, carefully plan the timing and mode of delivery, and thus ensure the best conditions for you baby is treated properly after birth. We will discuss all the implications that the defect may have on the baby, treatment options, as well as the long term consequences.

In some cases, fetal pathology is incurable and of such gravity that they end with the loss of the baby, or makes it necessary to consider the legal interruption of pregnancy to

parents. Another large part of the case, correspond to fetuses that will have a good development if they are properly diagnosed prenatally, and thus be treated properly after birth. Finally, a minor but important proportion, you must perform a treatment before birth, including any type of fetal surgery, in order to save the baby's life and improve their quality of life.

LISTA DE TABLAS

Tabla	Nombre	Página
Tabla 1	Cambios en el metabolismo de la glucosa en el embarazo	70
Tabla 2	Proceso fisiopatológico feto-materno anteparto que tiene lugar en el feto en riesgo de daño neurológico o muerte in útero	144
Tabla 3	Puntaje del Perfil Biofisico Fetal	146
Tabla 4	Sistema estándar de grados de meconio	203
Tabla 5	Factores de riesgo de pasaje de meconio	204

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organización mundial de la Salud
EEUU	Estados Unidos de Norte América
T.pallidum	Treponema pallidum
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
cm	Centímetro
SC s	ífilis congénita
LCR	líquido cefalorraquídeo
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
TT	test treponémicos
TNT	test no treponemico
RPR	Rapid Plasma Reagin
FTA-ABS	absorción de anticuerpo treponema fluorescente
MHATP	test de microhemaglutinación treponema específico
TP-PA	test de aglutinación de partículas de <u>Treponema pallidum</u>
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
EIA	inmuno ensayo
CDC	centros para el control y prevención de enfermedades
EHFR	Enfermedad Hemolítica del Feto y del Recién Nacido
RhD	Rhesus D
TIP	transfusión fetal intraperitoneal
TIV	transfusión intravascular
ACM	arteria cerebral media
ADN	ácido desoxirribonucleico
RhIG	inmunoglobulina Rhesus
Ig	inmunoglobina

IgG	inmunoglobina G
IgM	inmunoglobina M
HFM	hemorragia feto materna
DFG	difosfatidilglicerol
ARN	ácido ribonucleico
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
AABB	Asociación Americana del banco de sangre
Δ OD450	cambio de densidad óptica a una longitud de onda de 450nm
MoM	múltiplos de la mediana
TID	tres veces al día
GIIV	globulina inmune intravenosa
DC	después de Cristo
OPS	Organización Panamericana de la Salud
VIH-SIDA	virus de inmunodeficiencia humana- síndrome de inmunodeficiencia adquirida
INCIENSA	Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud
CNRV	Centro Nacional de Referencia en Virología
IHA	inhibición de la hemaglutinación
DH	dengue hemorrágico
SNC	sistema nervioso central
DMG	diabetes mellitus gestacional
DMT2	diabetes mellitus tipo 2
DMT1	diabetes mellitus tipo 1
hLP	lactógeno placentario humano
FNT-a	factor de necrosis tumoral alfa
IRS-1	sustrato 1 del receptor de la insulina
GLUT 4	transportador de glucosa 4

PG-1	glicoproteína-1
TG	triglicéridos
PPAR-a	receptor activado por el proliferador de peroxisomas
IMC	índice de masa corporal
CG	dinucleótidos citosina-guanina
ROS	estrés oxidativo
MEF2	factor 2 agrandador del miocito
HDAC5	diacetilasa 5 de histonas
ETA	ecografía transabdominal
ETV	ecografía transvaginal
ETVDFC	ecografía transvaginal con Doppler de flujo en color
T12	vertebra torácica 12
L2	vertebra lumbar 2
L5-S1	vertebras lumbar 5 y sacra 1
IR	Índice de resistencia
IP	índice de pulsatilidad
HSG	histerosalpingografía
RM	resonancia magnética
US	ultrasonido
USTV	ultrasonografía transvaginal
HLC	histeroscopia y laparoscopia con cromopertubación
sonoHG	histerosonografía
ACR	American College of Radiology
AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
3DUS	ultrasonido tridimensional
2DUS	ultrasonido en 2 dimensiones
DIU	dispositivo intrauterino

sono HSG	sonohisterosalpingografía
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
DES	dietilestilbestrol
2DUSTV	ultrasonografía transvaginal en 2 dimensiones
3DUSTV	ultrasonografía transvaginal tridimensional
2DsonoHS	histerosonografía bidimensional
3DsonoHG	histerosonografía tridimensional
IVF	fertilización in vitro
AR	aborto recurrente
ASRM	Sociedad Americana de Medicina Reproductiva
SAF	síndrome antifosfolípido
aPL	anticuerpos antifosfolípidicos
HBPM	heparina de bajo peso molecular
TSH	hormona estimulante de la tiroides
NK	células natural killer
TLC	soporte psicológico
PGS	screening cromosómico genético preimplantación
IVF-PGD	diagnóstico genético preimplantación en fertilización in vitro
IVF	fertilización in vitro
EM	edad menstrual
EG	edad gestacional
DBP	diámetro biparietal
FEP	fecha estimada de parto
PC	perímetro craneal
LF	longitud del fémur
CA	circunferencia abdominal

PA	perímetro abdominal
2DE 2	desviaciones estándar
PBF	perfil biofísico fetal
FC	frecuencia fetal
MF	movimientos fetales
TF	tono fetal
MR	movimientos respiratorios fetales
LA	volumen de líquido amniótico
NST	test sin estrés
CST	test con estrés de contracciones
PCI	parálisis cerebral infantil
RPPM	ruptura prematura de membranas
IV	intravenoso
PP	parto pretérmino
17P 17 α	hidroxiprogesterona caproato
IM	intramuscular
RCT	ensayo controlado aleatorizado
LC	longitud cervical
LC UTV	longitud cervical por ultrasonido transvaginal
RR	riesgo relativo
CI	intervalo de confianza
OR	odds ratio
NNT	número necesario a tratar
MgSO ₄	sulfato de magnesio
LM	líquido meconizado
LAM	liquido meconizado
NICE	National Institute of Clinical Excellence

UCIN	unidad de cuidados intensivos neonatales
SAM	síndrome de aspiración de meconio
ECMO	oxigenación por membrana extracorpórea

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La Medicina Materno Fetal ofrece atención altamente especializada a pacientes con diferentes problemas fetales y una estructura innovadora para la atención de la madre y el feto. La OMS, indica que uno de cada diez fetos presentará algún tipo de problema durante su vida en el útero materno. Muchos de estos problemas son leves, pero, lamentablemente otros son graves y pueden comprometer la supervivencia del feto, su calidad de vida después del nacimiento y la de la madre durante el periodo de gestación.

El beneficio del diagnóstico prenatal en la detección de los problemas fetales es indudable, sin importar cuál sea la gravedad de estos, ya que un manejo adecuado con el conocimiento actualizado permite mejorar los resultados para una amplia gama de enfermedades fetales leves o graves.

Algunas de las enfermedades requieren de intervenciones prenatales que puedan salvar la vida del feto o mejorar su futura calidad de vida notablemente. En otros casos, para los que no existe tratamiento, también es esencial realizar un diagnóstico preciso de las causas del problema, que será esencial para planificar futuros embarazos.

La medicina fetal actual es un campo de enormes dimensiones, con un crecimiento muy rápido. El continuo desarrollo de la ecografía permite visualizar detalles cada vez más pequeños del feto o estudiar aspectos cada vez más complejos, como la función cardíaca fetal. Los tratamientos fetales son cada vez más sofisticados, permitido revolucionar el manejo de problemas clásicos de la Obstetricia, como los relacionados con el crecimiento fetal o la prematuridad.

Persevera la necesidad de disponer de unidades de medicina fetal de calidad como una demanda social. La valoración y percepción del feto visto como una persona hace que los padres con un problema fetal esperen una atención como la que se haría con un adulto, con un especialista que conozca este tipo de problemas y que los guíe a través de los diferentes pasos necesarios. Este objetivo no siempre es fácil, ya que la medicina fetal requiere en ocasiones de alta tecnología y por otra parte se trata de enfermedades muy poco comunes en algunos casos.

En esta tesis se desarrollan once temas de interés, los cuales se mencionan a continuación:

- Sífilis y embarazo
- Aloinmunización por factor Rh y anticuerpos incompletos
- Dengue y embarazo
- Diabetes mellitus y embarazo a) fisiopatología
- Ultrasonido pélvico. Anatomía básica y hemodinamia pélvica
- Imagenología en infertilidad
- Aborto recurrente
- Anatomía fetal
- Perfil biofísico fetal
- Parto pretérmino
- Líquido meconizado

Todos ellos relacionados con la capacidad diagnóstica, la percepción del feto como una persona, la ayuda de técnicas de imagen cada vez más precisas, el incremento del nivel de conocimiento del profesional y la exigencia de la calidad por parte del usuario.

CAPÍTULO II

2. DESARROLLO DEL TEMA

El especialista en Medicina Materno Fetal, es un médico especialista en Ginecología y Obstetricia, que a través de un programa especializado ha adquirido conocimientos varios, teóricos, profundos y actualizados sobre los padecimientos y complicaciones que afectan al feto y a su madre.

Todo embarazo representa riesgos. Sin embargo, algunos representan mayores riesgos que la mayoría, estos son llamados embarazos de alto riesgo. El término hace referencia al estado de gravidez que puede poner en riesgo la salud de la madre, del bebé o de ambos.

Un embarazo puede iniciar como un embarazo de bajo riesgo y durante el transcurso del mismo, por diferentes causas tanto maternas como fetales, puede convertirse en un embarazo de alto riesgo. De ahí la importancia de la capacidad y formación de quién es responsable del manejo del embarazo, de reaccionar en forma rápida y oportuna cuando las complicaciones ocurran.

En la actualidad, se acepta que un porcentaje importante de los abortos repetidos y pérdidas fetales tienen su origen en un mal funcionamiento de la placenta, similar al que se produce en los problemas hipertensivos del embarazo y en los problemas de crecimiento del bebé. Por ello, es muy importante estudiar cada caso de manera individualizada, preferiblemente antes de un nuevo embarazo.

Además, es posible establecer diferentes riesgos con precisión desde el primer trimestre del embarazo. Para algunas patologías como la preclampsia y el parto prematuro se dispone de tratamientos preventivos para las pacientes con un riesgo más elevado. A continuación se presentan diferentes temáticas de interés relacionadas con la Medicina Materno Fetal.

Tema I

2.1.Sífilis y embarazo (Syphilis and pregnancy)

2.1.1. Resumen

La sífilis congénita es aún una de las causas de morbilidad y mortalidad perinatal. La sífilis materna no tratada tiene resultados adversos en el embarazo, incluyendo pérdida fetal temprana, óbito, prematuridad, bajo peso al nacer, muerte neonatal e infantil y enfermedad congénita entre los recién nacidos. Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita son influenciadas por la edad gestacional, el estadio de infección de la sífilis materna, el tratamiento materno y la respuesta inmunológica del feto. Esta ha sido tradicionalmente clasificada en sífilis congénita temprana y sífilis congénita tardía.

El diagnóstico de la infección materna está basado en hallazgos clínicos, pruebas serológicas e identificación directa de los treponemas en especímenes clínicos. Un adecuado tratamiento de la infección materna es efectivo para prevenir la transmisión materna al feto y para tratar la infección fetal. El diagnóstico prenatal de la sífilis incluye diagnóstico no invasivo e invasivo. El tamizaje serológico durante el embarazo y durante el periodo pre-concepcional debe ser realizado para reducir la incidencia del sífilis congénita.

a. Introducción

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por la bacteria *Treponema pallidum*, pero poco se conoce de su mecanismo de acción o lo que determina la virulencia de la infección (1). La sífilis no tratada en el embarazo tiene resultados adversos en más de la mitad de las mujeres con infección activa, incluyendo pérdida fetal temprana, óbito, prematuridad, bajo peso al nacer, muerte neonatal e infantil y enfermedad congénita entre los recién nacidos (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 12 millones de personas son infectadas por sífilis por año, de las cuales más de 2 millones corresponden a mujeres embarazadas (3). América Latina y el Caribe tienen una tasa de sífilis materna más alta

que cualquier otra región, estimada por la OMS entre 1997 y 2003 en 3.9%. Con dicha tasa se calcula que puede haber aproximadamente 459.108 casos de sífilis gestacional en la Región de las Américas (exceptuando EEUU y Canadá), originando cada año de 164.222 a 344.331 casos de sífilis congénita (4).

b. Agente etiológico

La sífilis es causada por la bacteria *Treponema pallidum* (ver anexo N°1, figura 1).

El *T. pallidum* es una bacteria gram negativa, larga, fina, de forma helicoidal con un característico movimiento de rotación sobre su eje, aerobia o anaerobia facultativa, que resiste poco en el medio ambiente, a la desecación y a los cambios de temperatura. No es posible cultivarla en medios artificiales.

Está compuesta por ocho a veinte hélices enrolladas. Mide de 5 a 20 micras de largo y 0,5 micras de diámetro. Contiene un solo cromosoma circular de aproximadamente 1140Kb. Su genoma fue secuenciado en 1998 y se describen 1041 genes de los que aproximadamente un 3% están destinados a producir lipoproteínas que intervienen como elementos básicos de membrana y frente a los que se dirige la respuesta inmunitaria mediada por citoquinas de los monocitos del huésped.

Es un patógeno exclusivo del hombre, quien es su único reservorio; por lo tanto se transmite de una persona a otra por contacto directo con una lesión de sífilis reciente, por vía trans placentaria y raramente, por transfusión de sangre, ya que el germen vive poco en las condiciones en que ésta se conserva.

2.1.2. Manifestaciones clínicas

La sífilis es una infección sistémica de evolución crónica con períodos asintomáticos. Las manifestaciones clínicas de la sífilis adquirida no son alteradas por el embarazo. En la transmisión horizontal, el *T. pallidum* penetra a través de la mucosa vaginal, anal u oral

sanas o piel erosionada, y rápidamente se disemina por vía hematológica en el organismo, por lo que desde etapas precoces la infección es sistémica.

Clínicamente se distinguen 2 etapas:

- Sífilis precoz o temprana. Es la enfermedad dentro del primer año y comprende la sífilis primaria, sífilis secundaria y sífilis latente precoz
- Sífilis tardía. Ocurre después del primer año y abarca los períodos de: latencia tardía, sífilis benigna tardía, sífilis cardiovascular y neurosífilis.

Con sentido epidemiológico a la sífilis precoz se la denomina también “sífilis infecciosa”, ya que es contagiosa, y a la sífilis tardía “sífilis no infecciosa” porque excepcionalmente contagia, como sucede con la mujer embarazada con sífilis tardía.

La sífilis primaria es el primer estadio de la enfermedad. Se caracteriza por la aparición del chancro y las adenopatías satélites. El período de incubación es de 10 a 90 días (término medio 21 días).

El chancro se localiza en la zona de entrada del germen, observándose habitualmente en los genitales externos (ver anexo N°1, figura 2). Otras localizaciones son: cuello uterino, vagina, boca, periné, canal anal, dedos, etc. Se inicia bajo la forma de una pápula eritematosa que pronto se erosiona, quedando constituida una úlcera superficial, bien delimitada, redondeada, indolora, de 0.5 a 2 cm de diámetro, indurada a la palpación, con consistencia de cartílago, de fondo limpio y que no supura. Generalmente es único, aunque puede haber más de un chancro.

Pocos días después se hacen evidentes las adenopatías satélites (en 80% de los casos). Estas son múltiples, una de ellas tiene mayor tamaño (ganglio perfecto), indoloras, móviles, entre elásticas y firmes, no se reblandecen ni fistulizan, y la piel que las cubre no se modifica. Tanto el chancro como las adenopatías se resuelven espontáneamente después de 3 a 6 semanas, pero la infección permanece y progresa al estadio de sífilis secundaria. La úlcera sifilítica puede incrementar el riesgo de transmisión del HIV por disrupción de las barreras epitelial y mucosa.

La sífilis secundaria es la expresión de la diseminación hematogena del germen. Ocurre entre las 3 y 12 semanas (promedio 6 semanas) después de la aparición del chancro y sus síntomas son recurrentes en 25% de los casos. Las recurrencias se observan especialmente durante el primer año.

Aunque en esta etapa los síntomas pueden ser muy variados, predominan las manifestaciones de piel y mucosas (en 80% de los infectados). Puede haber adenomegalias generalizadas (en 50% de los casos), y síntomas generales como fiebre, mialgias, artralgias y malestar general.

La erupción cutánea es polimórfica pudiendo ser macular, papular, nodular, pustulosa, pápulo-escamosa, entre otras. La primera erupción es la roséola sífilítica, la cual está constituida por máculas eritematosas evanescentes, diseminadas en tronco y extremidades (ver anexo N°1, figura 3).

En los brotes siguientes los elementos lesionales o sífilides son más evidentes, menos numerosos, de 0.3 a 1 cm de diámetro y más infiltrados o papulosos. En general, éstos son todos del mismo tamaño, no pruriginosos, de bordes bien definidos, diseminados, comprometen palmas y plantas (ver anexo N°1, figura 4); su localización en el surco nasogeniano, la comisura bucal y cabalgando en los pliegues de la mano, es característica.

En las zonas húmedas y calientes (anogenital, interglútea, axilar y surco submamario) las lesiones se hipertrofian y maceran constituyendo los condilomas planos (condilomas lata). Estos condilomas son vegetaciones planas, redondeadas u ovaladas, de base ancha, de color grisáceo- perlado, y a menudo coalescen.

En las mucosas pueden observarse placas blanquecinas- grisáceas o pápulas que se erosionan superficialmente. Todas las lesiones descritas están habitadas por *T. pallidum*, y son altamente contagiosas (ver anexo N°1, figura 5). En etapas avanzadas hay alopecia en parches.

Otras manifestaciones poco frecuentes son: hepatitis, meningitis linfocitaria, iritis, uveítis, conjuntivitis, osteítis, periosteítis, entre otras. Las lesiones de sífilis secundaria se resuelven espontáneamente de 3 a 12 semanas después, y la enfermedad pasa a su estado latente.

Los diagnósticos diferenciales de la etapa secundaria son: pitiriasis rosada, eritema multiforme, enfermedades eruptivas virales, escabiasis, erupciones medicamentosas, linfoma, síndrome mononucleótico de diversas etiologías, entre otros. La sífilis latente precoz se extiende hasta 1 año después del contacto infectante. Puede ser asintomática durante todo su curso o éste verse interrumpido por los síntomas de recurrencia de la sífilis secundaria.

Después de 1 año se habla de sífilis latente tardía, la cual es asintomática. Después de un tiempo variable que se mide en años, 33% de los no tratados pueden desarrollar manifestaciones clínicas de sífilis terciaria, la cual comprende: la sífilis terciaria benigna (lesiones gomosas en piel, huesos y vísceras), la sífilis cardiovascular y la neurosífilis (asintomática, meningo-vascular y parenquimatosa).

La goma es una masa inflamatoria que evoluciona hacia la necrosis central y la fibrosis circundante, con frecuencia localizada, pero puede causar infiltración difusa de un órgano o tejido. Con frecuencia afecta a la piel y los huesos largos.

Las lesiones gomosas pueden aparecer en la piel y provocar erupciones nodulares múltiples o aisladas que finalmente se ulceran y se resuelven con formación de cicatrices atróficas o pigmentadas.

La afección de huesos conduce a periostitis con neo-formación ósea, osteítis y artritis con lesiones destructivas y dolor profundo intenso. Las gomas que se localizan en los tejidos submucosos (sobre todo del paladar, el tabique nasal, la faringe y la laringe) pueden conducir a perforación del paladar o del tabique nasal. La hepatitis gomosa puede producir dolor epigástrico espontáneo y febrícula que puede acompañarse de esplenomegalia y anemia.

De los no tratados se estima que entre 8 y 40% tendrán neurosífilis asintomática, desconociéndose cuáles de ellos progresarán a formas sintomáticas. La sífilis meningo-vascular generalmente ocurre entre 5 y 10 años después de la infección primaria, mientras que la neurosífilis parenquimatosa (tabes dorsal y parálisis general) es más tardía, haciéndose manifiesta décadas después de la lesión primaria (10-20 años o más). La afectación de la corteza cerebral y las meninges suprayacentes conduce a paresia general.

La destrucción de los cordones posteriores y los ganglios radicales de la médula espinal origina el tabes dorsal.

a. Infección fetal

Las espiroquetas pueden cruzar la placenta e infectar al feto desde las 14 semanas de gestación y el riesgo de infección fetal se incrementa con la edad gestacional (5). Las manifestaciones de la sífilis congénita son influenciadas por la edad gestacional, el estado de la sífilis materna, el tratamiento materno, y la respuesta inmunológica del feto (1).

Una vez que la madre ha adquirido la infección y no ha recibido tratamiento apropiado, tiene un 70% de posibilidad de transmitir la enfermedad a su feto durante los cuatro años siguientes de la enfermedad, que es el tiempo máximo de duración de la treponemia sanguínea materna (1).

El riesgo teórico de infección fetal en las etapas primaria y secundaria de la sífilis es de 90 a 100%. En el 50% de los casos producirá abortos, mortinatos, partos prematuros y muertes neonatales. El 50% restante tendrá una sífilis congénita. La infección de la placenta y la reducción en el flujo de sangre al feto son la causa más común de muerte fetal.

Posteriormente, el riesgo de infección cae al 80% en la etapa latente precoz y a menos del 50% transcurrido un año o más desde la infección materna (1). El 60% de los recién nacidos infectados nace asintomático, manifestando la enfermedad en las primeras semanas o meses de vida. En el 35% de los casos, los fetos infectados nacen vivos con signos obvios de infección. El bajo peso al nacer podría ser el único signo de infección.

Tradicionalmente la sífilis congénita (SC) ha sido clasificada en sífilis congénita temprana y sífilis congénita tardía. En la sífilis congénita temprana los signos aparecen en los dos primeros años de vida, mientras que en sífilis congénita tardía lo hacen después de las 2 primeras décadas de vida.

Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita temprana son el resultado de la infección activa y la inflamación, mientras que las manifestaciones clínicas de la sífilis

congénita tardía son malformaciones o estigmas que representan las cicatrices inducidas por las lesiones de la sífilis congénita temprana, o el resultado de inflamación crónica. Después de que la infección ocurre cualquier órgano puede ser afectado.

b. Sífilis congénita temprana

La hepatomegalia está presente en casi todos los infantes con sífilis congénita, mientras que la esplenomegalia se presenta en el 50% de los casos. La ictericia ha sido reportada en el 33% de los casos, como una consecuencia de la hepatitis sifilítica o de la anemia hemolítica (2). Pueden ocurrir tanto elevación de las concentraciones de la transaminasa sérica y la fosfatasa alcalina, como hiperbilirrubinemia directa; el tiempo de protrombina puede prologarse.

La linfadenopatía generalizada ha sido descrita en 50% de los casos. Los grandes ganglios epitrocleares son típicos de la SC. Dentro de las manifestaciones hematológicas podemos tener anemia con Coombs negativo, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis (2). Las lesiones petequiales aparecen con la trombocitopenia severa.

El hidrops fetal puede ser una manifestación. Se debe pensar en sífilis congénita durante el hallazgo de un feto hidrópico con anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa (ver anexo N°1, figura 6).

Las manifestaciones muco-cutáneas ocurren en cerca del 70% de los infantes afectados y pueden estar presentes al nacimiento o desarrollarse durante las primeras semanas de vida. La lesión cutánea más común es el exantema máculo-papular rojo-cobrizo, con fina descamación especialmente en palmas y plantas. Otra forma de lesión cutánea es el pénfigo sifilítico que se caracteriza por una erupción vesículo-bulosa que también afecta palmas y plantas; las lesiones pueden tonarse hemorrágicas y al romperse dejan áreas denudadas que dan lugar a maceración y costras.

La rinitis puede presentarse desde la primera semana de vida hasta el tercer mes, y se caracteriza por una descarga mucosa (con alta carga de espiroquetas) que se vuelve

progresivamente más profusa y ocasionalmente es sanguinolenta. Puede haber infección bacteriana secundaria que la torna purulenta.

Puede haber laringitis que se manifiesta como llanto afónico. Otras lesiones son los condilomas lata que se presentan en áreas de mayor temperatura corporal como la región perianal o perioral, después de los 2 o 3 meses de edad.

Las lesiones óseas son muy frecuentes en la sífilis congénita temprana no tratada. Las porciones metafisiaria y diafisiaria de los huesos largos son afectadas por periostitis y desmineralización cortical, mientras la osteocondritis involucra las articulaciones, especialmente rodillas, tobillos, muñecas y hombros. La osteocondritis y la periostitis pueden ser dolorosas y manifiestas por la pseudoparálisis de un miembro debida a dolor (pseudoparálisis de Parrot), la cual afecta más frecuentemente las extremidades superiores.

El síndrome nefrótico puede ocurrir entre los 2 y 3 meses de edad, y puede llevar a edema generalizado. La neurosífilis congénita puede ser asintomática. Más de 25 leucocitos/cc y más de 150mg/dl de proteínas (170mg/dl en infantes prematuros) en líquido cefalorraquídeo (LCR) sugieren neurosífilis; sin embargo, un LCR normal no excluye neurosífilis. Un resultado positivo del VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) en LCR indica la presencia de neurosífilis. Anormalidades del LCR están presentes en aproximadamente 8% de los infantes asintomáticos de madres con sífilis no tratada (2, 6, 7).

Las manifestaciones oculares son raras e incluyen coriorretinitis, glaucoma, uveítis, cataratas, coriorretinitis en sal y pimienta y chancros de los párpados (2). Otros hallazgos son menos comunes.

c. Sífilis congénita tardía

Es actualmente muy rara y ocurre en aproximadamente 40% de los niños no tratados (2, 6). La vasculitis sifilítica al momento del nacimiento puede llevar a anomalías dentales que ocurren en los dientes que sufren calcificación durante el primer año de vida.

Los dientes de Hutchinson son incisivos centrales con muesca, separados, más cortos que los incisivos laterales, usualmente con adelgazamiento y decoloración del esmalte (figura 7). Los molares en mora muestran una prominencia central en lugar de la excavación que normalmente poseen los primeros molares.

La queratitis es la manifestación típica ocular, usualmente diagnosticada entre los 5 y 20 años de edad, que puede llevar a glaucoma secundario y opacidad corneal (2). La sordera por afectación del VIII par ocurre en el 3% de los casos y es secundaria a compromiso del hueso temporal. La sordera puede ser uni o bilateral y puede responder a esteroides. A pesar de ser diagnosticada usualmente entre los 30 y 40 años de edad, a menudo ocurre en las primeras décadas.

La triada de Hutchinson tiene 3 componentes: los dientes de Hutchinson, la sordera del VIII par y la queratitis intersticial. La rinitis sifilítica puede perjudicar el crecimiento de la maxila resultando en configuración anormal de la sección media de la cara y puede destruir el cartílago nasal como resultado de la inflamación, resultando en hundimiento del puente nasal que se conoce como nariz en silla de montar (2).

Las rágades son finas cicatrices periorales y perineales donde existían condilomas planos que se ulceraron o fisuraron profundamente. Las manifestaciones neurológicas incluyen retardo mental, hidrocefalia, desórdenes convulsivos, anomalías de nervios craneales (incluidas la ceguera y la sordera) y paresia general juvenil.

Las alteraciones óseas son secuelas de la periostitis prolongada del cráneo, la tibia y la porción esterno-clavicular de la clavícula e incluyen la frente olímpica, la tibia en sable y la deformación de Higouménakis respectivamente. Las articulaciones de Clutton son sinovitis estériles, simétricas, indoloras, usualmente localizadas en las rodillas y caracterizadas por limitación para locomoción.

2.1.3. Diagnóstico

La sífilis materna se puede sospechar con base en hallazgos clínicos y se confirma con la identificación directa de los treponemas en especímenes clínicos, y por pruebas

serológicas positivas; o puede ser diagnosticada durante el tamizaje con pruebas serológicas.

La microscopía de campo oscuro es la técnica más específica para el diagnóstico de sífilis cuando existen chancros o condilomas activos (figura 8). Otro método es el test directo con anticuerpos fluorescentes. Respectivamente tienen una sensibilidad del 74-86% y del 73-100% y una especificidad del 85-100% y del 89-100%. La microscopía de campo oscuro ha sido utilizada en el estudio del líquido amniótico para confirmar la infección fetal. Las pruebas serológicas para sífilis se clasifican en test treponémicos (TT) y no treponémicos (TNT). Los TNT son usados para el tamizaje y el monitoreo de la terapia, mientras que los TT son usados para confirmar el diagnóstico.

Los TNT detectan anticuerpos contra la cardiolipina, un componente de las membranas celulares. Los dos más comúnmente usados son el Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y el Rapid Plasma Reagin (RPR). Las reacciones falso positivas pueden ocurrir en el embarazo, en desórdenes autoinmunes e infecciones como la hepatitis vírica, la mononucleosis infecciosa y la malaria. Los TNT son positivos en 75% de los casos de sífilis primaria. La sífilis secundaria se caracteriza por VDRL reactivo con un título mayor de 1:16 (2). El título de anticuerpos refleja enfermedad activa: una disminución de 4 veces indica una terapia adecuada, mientras que un incremento de 4 veces indica enfermedad activa. Los TNT llegan a ser negativos un año después de recibir tratamiento adecuado para la sífilis primaria y dos años después de la terapia de la sífilis secundaria. En un porcentaje pequeño de pacientes, títulos positivos bajos persisten a pesar de recibir terapia.

Los TT detectan la interacción entre las inmunoglobulinas séricas y los antígenos de superficie del *Treponema pallidum*. Los TT incluyen la absorción de anticuerpo treponema fluorescente (FTA-ABS), el test de microhemaglutinación treponema específico (MHATP) y el test de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA). Estos test son positivos en 75% (TP-PA) a 85% (FTA-ABS) de las pacientes con sífilis primaria y en 100% de los pacientes con sífilis secundaria. Los test falso positivos pueden ocurrir en pacientes con Enfermedad de Lyme, leptospirosis, y enfermedades causadas por otros *Treponema* spp patogénicos. Los TT permanecen positivos de por vida.

Otras pruebas son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el test de inmunotransferencia de inmunoglobulina M y el EIA (enzyme immunoassay). De éstos, el EIA, que se basa en la captura de anticuerpos utilizando antígenos treponémicos recombinantes; tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% cuando se emplea en pacientes embarazadas.

El diagnóstico prenatal de sífilis congénita incluye diagnóstico no invasivo e invasivo. El examen ultrasonográfico fetal para signos de sífilis congénita se recomienda previo a la terapia después de las 20 semanas de gestación. La sífilis fetal es sugestiva cuando los hallazgos de hidrops fetal, un abdomen anormalmente grande (hepatoesplenomegalia), polihidramnios, y placentomegalia son encontrados en presencia de sífilis materna (8, 9). El diagnóstico invasivo incluye amniocentesis y cordocentesis. El examen de campo oscuro y la PCR para la detección del *Treponema pallidum* se puede practicar en líquido amniótico.

Los test químicos y hematológicos pueden practicarse en la sangre fetal y puede detectarse la Ig M antitreponémica fetal. Anormalidad en las transaminasas hepáticas, anemia y trombocitopenia son signos de infección fetal. Si la infección fetal es sospechada, las pruebas anteparto de la frecuencia cardíaca fetal están indicadas antes del tratamiento porque en algunos casos de hidrops fetal, los fetos pueden tener desaceleraciones cardíacas tardías y test no estresantes no reactivos llevando a distrés fetal tan pronto se inicie el tratamiento materno.

Los estudios doppler de las arterias umbilical y uterina en las pacientes infectadas muestran aumento en el radio medio sistólico- diastólico. Esto demuestra un aumento en la resistencia de perfusión de la placenta, probablemente secundario a áreas de vasculitis focal, villitis placentaria y arteritis obliterante.

La evaluación de infantes en los que se sospeche sífilis congénita debe incluir un cuidadoso examen físico, un TNT, especímenes de lesiones muco-cutáneas, si están presentes, para demostrar la presencia de las espiroquetas, un hemograma completo, un análisis del LCR (en todos los infantes con hallazgos físicos compatibles con SC, con un título no treponémico 4 veces mayor al título actual de la madre, o evidencia directa del

Treponema pallidum en especímenes clínicos), radiografías de huesos largos, pruebas clínicas adecuadas en los casos de signos y síntomas específicos, examen patológico de la placenta y el cordón umbilical.

a. Tratamiento

Las pacientes embarazadas deben recibir el mismo esquema de penicilina que las pacientes no embarazadas según el estadio de la enfermedad (2). El tratamiento adecuado de la infección materna es efectivo para prevenir la transmisión materna al feto y para tratar la infección fetal (11).

La penicilina G, administrada parenteralmente es el antibiótico de elección para el tratamiento de la sífilis. La efectividad de la penicilina fue establecida a través de experiencia clínica y ensayos clínicos controlados randomizados.

La penicilina provee semanas de niveles treponemicidas en sangre, pero no es eficiente en cruzar la barrera hemato-encefálica. La penicilina G cristalina acuosa es la droga de elección para el tratamiento de la neurosífilis (10).

La falla al tratamiento ha sido descrita en pocos reportes de casos, particularmente en pacientes con infección por HIV, pero no hay resistencia a la penicilina documentada en *T. pallidum*.

El CDC recomienda que la mujer embarazada sea tratada con el régimen de penicilina apropiado para su estadio de infección (10). La evidencia es insuficiente para determinar los regímenes óptimos de penicilina recomendados (12).

En sífilis primaria, secundaria y latente temprana se recomienda la penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM en una dosis única (10). Algunos autores sugieren una segunda dosis de penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM administrada 1 semana después de la dosis inicial para la mujer que tiene sífilis primaria, secundaria y latente temprana.

En la sífilis latente tardía o latente de duración desconocida, se aplicará una dosis total de penicilina G de 7.2 millones de unidades dividida en 3 dosis de 2,4 millones de unidades IM cada una a intervalos de 1 semana.

En el caso de neurosífilis, se recomienda la aplicación de penicilina G acuosa cristalina de 18 a 24 millones de unidades por día, administrados como 3-4 millones de unidades IV cada 4 horas o en infusión continua, por 10-14 días(10).

La mujer embarazada con historia de alergia a la penicilina debe ser desensibilizada y tratada con penicilina (10). En caso de pacientes HIV positivas, la inflamación placentaria de la infección congénita podría incrementar el riesgo para la transmisión perinatal.

No hay datos suficientes disponibles para recomendar un régimen específico para las mujeres embarazadas infectadas por HIV (10) .

La reacción Jarish Herxheimer puede ocurrir en algunas pacientes de 2 a 12 horas después de recibir terapia para sífilis activa. Se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias y malestar general, y es causada por la liberación de componentes treponémicos similares a la endotoxina durante la lisis mediada por penicilina (2). Esta reacción puede incrementar el riesgo de labor prematura y/o distrés fetal durante al segunda mitad del embarazo.

Los controles serológicos con TNT se deben realizar a los 3, 6, 12 y 24 meses de terminado el tratamiento. Si fueron efectivo los síntomas desaparecen y los títulos bajan. Posterior a un tratamiento adecuado para la sífilis primaria y secundaria, los títulos de las pruebas no treponémicas disminuyen en 4 veces (2 diluciones o tubos) a los 3-6 meses, y disminuyen en 8 veces (3 diluciones) a los 12 meses. Para sífilis tardía el título suele descender 4 veces en 12 a 24 meses. Si eso no sucede o reaparecen síntomas atribuibles a sífilis se considera fracaso terapéutico, siempre que se descarte la reinfección. Esta última se sospecha si los títulos ascienden, los compañeros sexuales no fueron tratados, o existe promiscuidad sexual.

En el caso de neurosífilis, además de los controles serológicos, el estudio del LCR debe repetirse cada 6 meses, y se siguen los controles hasta que todos los parámetros alterados se normalicen. Si el número de células no decreció en 6 meses o el líquido no se normalizó en 2 años, hay que considerar el retratamiento.

Se recomienda realizar punción lumbar en todos los casos de sífilis activa de más de 1 o 2 años o tiempo desconocido, para descartar neurosífilis asintomática, y cuando hay:

- Fracaso terapéutico
- Sífilis en cualquier etapa con manifestaciones neurológicas u oftalmológicas
- Cualquier forma de sífilis tardía sintomática antes de iniciar el tratamiento
- Infectada con el HIV

En la embarazada, los títulos serológicos deben ser repetidos a las 28-32 semanas de gestación y en el parto, pero deben monitorizarse mensualmente en la mujer de alto riesgo de reinfección o en áreas de alto riesgo geográfico (10). Si se encuentra un aumento de dos diluciones o no se encuentra disminución de dos diluciones en los títulos a los tres meses, se debe repetir el tratamiento.

El retratamiento de la sífilis temprana, una vez descartada la neurosífilis, es con penicilina G benzatinica 7.2 millones de unidades en 3 dosis de 2.4 millones cada semana. El tratamiento materno puede ser inadecuado si el parto ocurre dentro de los 30 días de la terapia, o si el título de los anticuerpos maternos es cuatro veces más alto que el pretratamiento. El recién nacido de una madre con sífilis durante el embarazo debe recibir tratamiento si:

- La madre tiene sífilis no tratada al momento del nacimiento
- La madre tiene evidencia serológica de reinfección
- La madre fue tratada con eritromicina u otra droga diferente a penicilina durante la gestación
- La madre fue tratada (aún con penicilina) durante el último mes de la gestación
- No está documentado que la madre haya recibido un tratamiento apropiado
- A pesar de haber recibido un tratamiento apropiado y durante el seguimiento, los títulos no disminuyeron adecuadamente
- Existe evidencia de sífilis congénita al examen físico
- Tiene una prueba no treponémica con una titulación 4 veces mayor que la materna
- Presenta un campo oscuro o una prueba de anticuerpos fluorescentes directos positiva

El tratamiento recomendado para el recién nacido que lo amerite será:

- Penicilina G cristalina acuosa IV 50.000 unidades/kg/dosis cada 12 horas por primeros 7 días de edad, seguido de 50.000 unidades/kg/dosis cada 8 horas hasta completar 14 días; o penicilina procaínica IM 50.000 unidades /kg/ día durante 10-14 días si no hay neurosífilis
- Penicilina G cristalina acuosa 150.000 unidades /kg/día durante 14 días si el LCR está alterado, el VDRL es reactivo en LCR, los resultados de la punción lumbar no son concluyentes o ésta no pudo ser realizada.

Bibliografía

1. S. M. Berman, “Maternal Syphilis: pathophysiology and treatment”, Bulletin of the World Health Organization, vol. 82, no. 6, pp 433-438, 2004.
2. D. Ingall and P. J. Sánchez, “Syphilis” en Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. J.S.Remington and J.O.Klein, Eds, pp. 524-556, W.B. Saunders, Philadelphia, 7th edition. 2011
3. Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe. 2011.
4. World Health Organization, The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, http://whqlibdoc.who.int/2007/9789241595858_eng.pdf,2007.
5. R.L. Goldenberg and C. Thompson “The infectious origins of stillbirth”. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 189, no 3, pp 861-873, 2003
6. C.R. Woods, “Syphilis in children: congenital and acquired”, Seminars in Pediatric Infectious Diseases, vol. 16, no 4, pp. 245-257, 2005.
7. I.C. Michelow, G. D. Wendel, M.V. Norgrd et al., “Central nervous system infection in congenital syphilis”. The New England Journal of Medicine, vol 346, no. 23, pp. 1792-1798, 2002.

8. L.M.Hill and J.B.Maloney, "An unusual constellation of sonographic findings associated with congenital syphilis", *Obstetrics and Gynecology*, vol. 78, no. 5, pp. 895-897, 1991
9. L.Nathan, D.M. Twickler, M.T.Peters, P.J Sanchez, and G.D Wendel Jr., "Fetal syphilis: correlation of sonographic findings and rabbit infectivity testing of amniotic fluid", *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol.12, no. 2,pp97-101,1993.
10. K.A.Workowski and S. Berman, "Sexually transmitted diseases treatment guidelines", *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 59, no. RR-12, pp. 1-113, 2010
11. J.M. Alexander, J.S. Sheffield, P.J. Sanchez, J.Mayfield, and G. D. Wendel Jr., "Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy", *Obstetrics and Gynecology*,vol.93,no1,pp. 5-8,1999
12. G.J. Walker, "Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, N° .3, Article ID CD001143, 2001.

Tema II

2.2. Aloinmunización por factor Rh y anticuerpos irregulares

2.2.1. Introducción

La aloinmunización por células rojas sanguíneas, anteriormente conocida como isoimmunización, es el proceso de producción de anticuerpos contra células rojas, posterior a la exposición del sistema inmunológico a antígenos extraños en la superficie de los eritrocitos.

En la aloinmunización por el factor Rhesus, el transporte activo de los anticuerpos a través de la placenta durante el embarazo, resulta en anemia, hiperbilirrubinemia y por último, en hidrops fetal. Las consecuencias fetales y neonatales de la aloinmunización materna por células rojas son conocidas como Enfermedad Hemolítica del Feto y del Recién Nacido (EHFR).

El término histórico de eritroblastosis fetal utilizado en el recién nacido, derivó de la presencia de una gran cantidad de células rojas inmaduras circulantes conocidas como eritroblastos, visualizadas en el frotis de sangre periférica de estos infantes con severa EHFR. La eritroblastosis representa un profundo estado de anemia fetal y ocurre en sólo un pequeño porcentaje de casos de EHFR.

Hoy en día, con el ultrasonido y la cordocentesis es posible la detección de los fetos severamente anémicos antes del parto.

a. Historia

El primer caso de EHFR fue probablemente descrito en 1609 en la literatura francesa por una enfermera obstetra (1). El caso era de una gestación gemelar cuyo primer feto nació muerto, y el segundo gemelo desarrolló ictericia y murió poco después del nacimiento.

En 1932, Diamond propuso que las entidades clínicas de eritroblastosis fetal, ictericia grave neonatal, e hidrops fetal representaban diferentes manifestaciones de la misma enfermedad. Siete años después, en 1939, Levine y Stetson describieron un anticuerpo

específico en una mujer que tuvo un parto de un óbito. La paciente experimentó una severa reacción transfusional hemolítica después de recibir la sangre de su esposo (1).

En 1940, Landsteiner y Weiner inyectaron glóbulos rojos sanguíneos de monos Rhesus en conejillos de indias. El anticuerpo que aislaron de éstos, fue colocado en muestras sanguíneas de humanos caucásicos, y observaron aglutinación en el 85% de los casos. Al año siguiente, Levine y colaboradores fueron capaces de demostrar la relación causal entre los anticuerpos Rhesus D (RhD) en mujeres RhD negativas y la EHFR en su descendencia (1).

En 1945 se inició la primera terapia para la EHFR con la exanguinotransfusión neonatal descrita por Wallerstein. Más tarde, Bevis and Liley propusieron la evaluación de la bilirrubina en el líquido amniótico como medida indirecta del grado de hemólisis fetal. La mayor aportación de Sir William Liley fue la introducción de la transfusión fetal intraperitoneal (TIP). El aprendió de la visita de un genetista proveniente de África que, la infusión de células rojas dentro de la cavidad peritoneal de neonatos con drepanocitosis producía la aparición de células rojas sanguíneas en el frotis de sangre periférica.

Dedujo que accidentalmente él ya había ingresado a la cavidad peritoneal de fetos en el momento de la amniocentesis, por el marcado color amarillo del fluido ascítico en comparación con el líquido amniótico. Postuló que la entrada en la cavidad peritoneal fetal era posible. Después de 3 intentos no exitosos que resultaron en muerte fetal, el cuarto feto nació a las 34 semanas y 4 días de gestación después de dos TIP a las 32 semanas y 1 día, y a las 33 semanas y 4 días. Los primeros intentos de TIP usaron la fluoroscopia para orientar la aguja. A partir de los años 1980, la fluoroscopia fue sustituida por el ultrasonido en tiempo real.

A Charles Rodeck se le atribuye la primera transfusión intravascular (TIV) fetal usando un fetoscopio para guiar la introducción de la aguja en un vaso placentario. Un año después, Bang y colaboradores, de Denmark, realizaron la primera TIV usando la porción intrahepática de la vena umbilical (2).

En los años 1990 se logran tipificar las células rojas fetales de amniocitos a través de técnicas genéticas.

A finales del siglo XX se inició la detección no invasiva de anemia fetal con ultrasonido Doppler de la arteria cerebral media (ACM), y el uso de la tipificación fetal a través de ADN libre celular en plasma materno (1).

b. Incidencia

A partir del 2002, los Centros de Prevención y Control de la Enfermedad (CDC) solicitaron el reporte obligatorio de la aloinmunización Rhesus. Para este año, la incidencia fue 6.7 casos por cada 1000 nacimientos vivos. Al disminuir la aloinmunización secundaria al antígeno RhD por la administración rutinaria antenatal y posparto de inmunoglobulina Rhesus (RhIG), aumentaron los casos de otros anticuerpos contra células rojas asociados a EHFR.

Existen diferencias en la incidencia de anticuerpos según la variación geográfica en la frecuencia de genes y en las prácticas nacionales específicas de transfusión. Por ejemplo, Geifman-Holtzman y colaboradores evaluaron 37506 mujeres neoyorquinas en edad reproductiva entre 1993 y 1995, y obtuvieron el tamizaje positivo para anticuerpos asociados con EHFR en el 1% de las muestras (424 casos), siendo los anticuerpos Rhesus los más comunes, correspondiendo a más de la mitad de los casos, y entre ellos el anticuerpo RhD en casi la cuarta parte. Los anticuerpos Kell fueron los segundos más frecuentes (29%), seguidos de los anticuerpos Duffy (7%), MNS (6%), Kidd y anti U (2). En otra serie de más de 1000 mujeres holandesas con tamizaje positivo por anticuerpos a las 12 semanas de gestación, el anticuerpo anti E fue el más comúnmente encontrado, seguido del anti K y el anti D.

c. Fisiopatología

La interfase placentaria permite el movimiento bidireccional entre el feto y la madre tanto de células intactas como de ADN libre. Dentro de este paradigma puede ocurrir:

- El paso de células eritrocíticas fetales Rh positivo antenatal, o durante el parto hacia la circulación sanguínea de la madre Rh negativa que son identificadas por macrófagos que liberan anticuerpos Ig M no específicos. Los complejos antígeno-anticuerpo son destruidos en el sistema retículo-endotelial materno, y propician la creación de memoria antigénica mediada por inmunoglobulina G (IgG) y/o linfocitos B de memoria.
- El paso de las células rojas maternas RhD positivas hacia la circulación sanguínea de los fetos RhD negativos en el momento del parto. De tal forma, que una cuarta parte de los bebés RhD negativos son inmunizados tempranamente en la vida como resultado del parto.

La respuesta inmune de los individuos RhD negativos a las células rojas RhD positivo puede ser caracterizada en uno de tres grupos:

- 60 a 70% de los individuos son respondedores y desarrollan anticuerpos ante volúmenes relativamente pequeños de células rojas. Un pequeño porcentaje de este grupo puede ser llamado hiperrespondedores pues se inmunizarán con muy pequeñas cantidades de células rojas
- El segundo grupo de individuos (10-20%) puede ser inmunizado únicamente por exposición a grandes volúmenes de células
- El 10 al 20% de los individuos permanecen siendo no respondedores.

En la mayoría de los casos de aloinmunización por células rojas, la hemorragia feto materna (HFM) ocurre en el periodo antenatal o más comúnmente en el momento del parto. Si hay incompatibilidad ABO entre la madre y su feto, los anticuerpos anti A y/o anti B lisan las células fetales en la circulación materna y destruyen el antígeno RhD. Aún sin este efecto protector, solo el 13% de los partos de fetos RhD positivos resultan en aloinmunización de la mujer RhD negativa que no recibe la RhIG.

La vasta mayoría de las mujeres RhD aloinmunizadas produce una respuesta IgG como su anticuerpo inicial. Los respondedores pueden representar un grupo de individuos que tuvieron su exposición inicial al antígeno RhD al nacimiento debido a la HFM. Después del evento sensibilizante, el título de antiglobulina anti D puede ser detectado después de

5 a 16 semanas (Coombs indirecto positivo); sin embargo, aproximadamente la mitad de las pacientes aloimmunizadas mostrarán un tamizaje por anticuerpos negativo, pero tendrán linfocitos B de memoria presentes que pueden crear una respuesta de anticuerpos anti D en un subsecuente embarazo con un feto RhD positivo, cuando los eritrocitos fetales que ingresan a la circulación materna estimulen la diferenciación de los linfocitos B de memoria en células plasmáticas, que pueden rápidamente proliferar y producir anticuerpos IgG, de forma que el título materno anti D se hace detectable.

La IgG materna cruza la placenta y se une a los eritrocitos fetales que han expresado el antígeno paterno; estas células son secuestradas por los macrófagos en el bazo fetal donde sufren hemólisis extravascular, produciendo anemia fetal.

La respuesta inmune anti D es la mejor caracterizada de los anticuerpos contra las células rojas asociados con EHFR. En la tercera parte de los casos, sólo la subclase IgG1 es producida; en el resto de los casos, una combinación de las subclases IgG1 e IgG3 son encontradas. La IgG anti D no es un anticuerpo aglutinante que una complemento. Esto resulta en la carencia de hemólisis intravascular. El mecanismo de la anemia fetal consiste en el secuestro y la subsiguiente destrucción de células rojas cubiertas de anticuerpos IgG en el hígado fetal y en el bazo fetal.

La anemia resulta en cambios fisiológicos importantes en el feto. La reticulocitosis de la médula ósea puede ser detectada por el frotis de sangre periférica una vez que el déficit de la hemoglobina excede 2 g/dl según los normogramas para edad gestacional. Los eritroblastos son liberados del hígado fetal una vez que el déficit de hemoglobina alcanza los 7 g/dl o más. En un esfuerzo por liberar oxígeno a los tejidos periféricos el gasto cardíaco se incrementa y los niveles de 2-3 difosfatidilglicerol (DFG) aumentan. La hipoxia tisular aparece conforme la anemia progresa a pesar de los cambios fisiológicos. Un nivel elevados de lactato de la arteria umbilical es notado cuando la hemoglobina cae por debajo de 8 g /dl y el lactato venoso se detecta cuando la hemoglobina cae por debajo de 4 g /dl.

El hidrops fetal, un cúmulo de líquido extracelular en al menos dos compartimentos corporales, es el hallazgo tardío en casos de anemia fetal. A menudo, la ascitis es el primer

signo de un hidrops incipiente, seguido del edema de cuero cabelludo y el derrame pleural conforme empeora la anemia. Cuando el hidrops está presente, el déficit de hemoglobina fetal es de 7 a 10 g/dl a partir del valor la hemoglobina media correspondiente para la edad gestacional. La sobrevida con la transfusión intrauterina es marcadamente reducida en casos de hidrops.

Su fisiopatología es desconocida. La función eritropoyética hepática con subsecuente depresión de la síntesis de proteínas séricas, ha sido propuesta como la explicación para los niveles bajos de albúmina sérica que se detectan y a presión osmótica coloidea disminuida. Sin embargo, en modelos animales experimentales en los cuales las proteínas plasmáticas fetales han sido sustituidas con salino, no se produce hidrops fetal.

Una hipótesis alternativa es que la hipoxia tisular debida a la anemia, incrementa la permeabilidad capilar. Además, la sobrecarga de hierro producto de la hemólisis puede contribuir a la formación de radicales libres y disfunción endotelial celular. La presión venosa central se eleva en el feto hidrópico con EHFR. Esto puede causar un bloqueo funcional del sistema linfático a nivel de la desembocadura del conducto torácico en la vena braquiocefálica. Esta teoría está sustentada por reportes de pobre absorción de las células rojas donadas transfundidas en la cavidad intraperitoneal en casos de hidrops.

La mayoría de los estudios no han detectado una relación causal entre un antígeno leucocitario humano específico materno y la susceptibilidad para ser aloinmunizada a RhD. Sin embargo, la mujer sensibilizada con altos títulos de anti D es más probable que exhiba los alelos DQB1*0201 y el DR17 en comparación con la mujer con títulos bajos.

Ulm y asociados reportaron que la probabilidad de hidrops fetal estaba incrementada 13 veces en fetos masculinos RhD positivos en comparación con la contraparte femenina, y eran 3 veces más propensos a morir de su enfermedad.

2.2.2. Aloinmunización RHESUS y enfermedad hemolítica del feto y recién nacido

a. Genética

El locus del Rh está localizado en el brazo corto del cromosoma 1. Posee dos genes: el gen RhD y el gen RhCE. Cada uno tiene 10 exones de longitud y son 96% homólogos. Estos genes aparentemente son producto de la duplicación de un gen ancestral común. La producción de dos proteínas distintas por el gen RhCE probablemente ocurre como resultado de un empalme alternativo del ARN mensajero. Un nucleótido de diferencia, citosina por timina en el exón 2 del gen RhCE, resulta en un único cambio de aminoácido de serina a prolina, lo cual causa la expresión del antígeno C en lugar del antígeno c. Un simple cambio de citosina a guanina en el exon 5 del gen RhCE , produce un cambio de prolina a alanina, resultando en la formación del antígeno e en lugar del E.

La frecuencia del gen varía según el grupo étnico. Las poblaciones nativas como esquimos, nativos americanos, japoneses y chinos tiene menos de un 1% de incidencia de Rh D negativo. La tribu Basca en España tiene un 30% de incidencia de Rh negativo. La descendencia blanca de Europa exhibe un 15% de incidencia, mientras que en los negros y los hispanos de México y América Latina, la incidencia es de un 8%.

El estudio del gen RhD ha revelado heterogeneidad significativa. Varias de estas modificaciones genéticas resultan en pérdida de la expresión del fenotipo RhD. De forma que se puede tener un gen RhD aberrante presente, y los métodos serológicos no detectan el antígeno RhD en la superficie de las células rojas. Un ejemplo es el pseudogen RhD, encontrado en 69% de los negros sudafricanos y en el 24% de los negros Americanos. En este caso, todos los 10 exones del gen RhD están presentes. Sin embargo, la translación del gen dentro del ARN mensajero no ocurre debido a la presencia de un codón de terminación (stop codon) en el intrón entre los exones 3 y 4. De forma que no se sintetiza ninguna proteína RhD y el paciente es serológicamente RhD negativo. De forma similar, el gen Ccde ha sido detectado en 22% de los negros Americanos. Contiene los exones 1,

2, 9, 10 y una porción del exón 3 del gen RhD original, con otros exones que son duplicados del gen RhCE.

b. Prevención de la enfermedad hemolítica Rh en el feto y en el recién nacido

La RhIG fue aprobada por la División de estándares biológicos del Instituto Nacional de Salud para el uso clínico en los Estados Unidos como RhoGAM en 1968. Las recomendaciones para su uso durante el posparto inmediato fueron establecidas por el Congreso Americano de Obstétricas y Ginecólogos en 1970. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de la RhIG antenatal en 1981. La profilaxis antenatal rutinaria de las 28 a 29 semanas de gestación fue propuesta por el Colegio Americano de Obstétricas y Ginecólogos en ese mismo año.

c. Preparaciones

En Estados Unidos están disponibles 4 productos policlonales derivados del plasma humano para la prevención de la aloinmunización RhD. Dos de los productos RhoGAM y HyperRho solo se usan intramuscularmente. Los otros dos productos son WinRho-SDF y Rhophlac.

El recurso escaso de donadores de plasma para la manufactura del RhIG, ha estimulado la investigación para la fabricación de productos sintéticos. Varios anticuerpos anti D monoclonales están bajo estudio en grandes ensayos clínicos. Otro producto, la globulina sintética policlonal inmune, consistente en 25 anticuerpos anti D recombinantes, ha sido desarrollada por transfección de células ováricas de hámster chinos. Estos productos podrían reemplazar los actuales productos policlonales derivados del plasma humano.

d. Indicaciones

Toda embarazada de sufrir determinación del tipo sanguíneo y un tamizaje por anticuerpos en la primera visita prenatal. Las embarazadas que resultan con Rh positivo débil

(previamente llamado Du positivo) deben ser consideradas Rh D negativas porque su gen Rh D codifica para una proteína D alterada o tiene una expresión reducida del antígeno D en las membranas de las células rojas.

Si no hay evidencia de aloinmunización anti D en la mujer Rh D negativa, debe recibir 300 mcg de RhIG a las 28 semanas de gestación. Con esta práctica, el 2% de incidencia de aloinmunización RhD en el periodo antenatal disminuye a 0.1%. En el Reino Unido, se usa el protocolo antenatal de administración de 100mcg de RhIG a las 28 y 34 semanas en primigrávidas únicamente.

La práctica de repetir el tamizaje de anticuerpos a las 28 semanas antes de la administración de RhIG es controversial. La baja incidencia del tamizaje positivo después de un test negativo al inicio del control prenatal, ha resultado en el cuestionamiento del costo y la efectividad de esta práctica por parte del ACOG. A pesar de que el ACOG delega al proveedor de salud la decisión de repetir el tamizaje, la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) recomienda que el tamizaje se aplique antes de la RhIG antenatal. La administración exógena de anti D resultará en un título positivo débil.

Con base en evidencia científica nivel A, el ACOG estableció directrices para el uso adicional de RhIG anteparto en los casos de aborto espontáneo, aborto electivo, embarazo ectópico, amniocentesis genética, biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis. Una dosis de 50mcg de RhIG es efectiva hasta las 13 semanas de gestación debido al pequeño volumen de células rojas en la circulación fetal.

Es razonable el uso de la RhIG en otros escenarios donde esté aumentada la probabilidad de que una HFM esté presente. Por eso, la mayoría de expertos (evidencia científica nivel C) opinan que en situaciones específicas como una mola hidatidiforme, un aborto ilegal, un trauma penetrante de abdomen, y la versión externa cefálica, se debe fuertemente considerar el uso de RhIG.

No se recomienda la práctica de evaluar persistentemente el título de anti D materno como indicación para aplicar RhIG adicional después de un evento antenatal.

A pesar de que el mecanismo para el efecto protector de la RhIG es desconocido, para una profilaxis efectiva es esencial una cantidad **excesiva** de anticuerpo exógeno en relación al

volumen de las células rojas RhD positivo en la circulación materna. Tanto estudios en animales como en humanos, han demostrado que un nivel bajo de RhIG puede aumentar la probabilidad de aloinmunización.

A pesar de que la vida media de la RhIG es aproximadamente de 16 días, el 15 a 20% de pacientes que reciben ésta a las 28 semanas tienen un muy bajo título de anti D (usualmente 2 o 4) en el momento de la admisión en labor de término.

En Norteamérica la recomendación actual es administrar 300mcg de RhIG dentro de las 72 horas siguientes al parto de un recién nacido Rh D positivo. Esto es suficiente para evitar de una sensibilización debida a HFM de 30 ml de sangre fetal completa. En el Reino Unido, se aplican solo 100mcg de RhIG en el parto.

Aproximadamente 1 en 1000 partos está asociado con HFM excesiva; los factores de riesgo se identifican solo en 50% de estos casos. Tanto el ACOG y el AABB recomiendan el tamizaje rutinario de todas las mujeres en el parto para HFM. Inicialmente se realiza un test cualitativo, el test de Roseta. Si es negativo, sólo se aplican 300mcg de RhIG. Si es positivo, una tinción de Kleinhauer Betke o tinción de células fetales usando citometría de flujo permite la cuantificación de la HFM. La AABB recomienda que el porcentaje de células sanguíneas fetales se multiplique por un factor de 50 (para un volumen sanguíneo materno de aproximadamente 5000 ml) para calcular el volumen de HFM.

Este volumen es dividido por 30 para determinar el número de viales de RhIG que se deben administrar. Los decimales son redondeados hacia arriba o abajo para valores mayores de 0.5 o menos de 0.5 respectivamente. Debido a que este cálculo corresponde a una estimación imprecisa del volumen sanguíneo materno, se adiciona un vial más al cálculo. Aun siguiendo estos lineamientos, se indica una dosis insuficiente en 9% de los casos y una dosis excesiva en 12% de los casos.

No se deben administrar más de 5 viales de RhIG por vía intramuscular en 24 horas. Si una dosis mayor es requerida, una alternativa consiste en dar la dosis calculada usando una de las preparaciones intravenosas. Las dosis mayores de 600 mcg pueden ser administradas cada 8 horas hasta que la dosis total sea completada.

Si la RhIG es omitida inadvertidamente después del parto, se recomienda administración de ésta incluso tan tardíamente como a los 28 días después del parto. Si el parto es planeado en las próximas 48 horas de una amniocentesis para maduración pulmonar fetal, la RhIG se difiere hasta pasado el parto. Si el parto ocurre dentro de las 3 semanas posteriores a la administración antenatal de RhIG, no es necesario repetir la dosis a no ser que sea detectada una gran HMF en el momento del parto.

Es rara la profilaxis fallida después de una dosis apropiada de RhIG. Una vez que se administra posparto, el tamizaje por el anticuerpo anti D puede permanecer positivo hasta 6 meses. Su persistencia después de este tiempo podría ser por sensibilización.

En los casos de pacientes Rh positivo débil, son varias las variantes genéticas responsables de este resultado serológico, una de ellas es la presencia de solo una parte del epitope Rh D. En estos casos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra la porción ausente del antígeno D. Por eso, la AABB recomienda que estas pacientes sean consideradas Rh D negativas y reciban la RhIG según las recomendaciones estándar.

La administración de RhIG después de la salpingectomía es controversial, pero la posibilidad de una nueva pareja en conjunto con la disponibilidad de fertilización in vitro, hacen prudente el uso de Rh IG en estas situaciones. La RhIG no es efectiva una vez que la aloinmunización contra el antígeno D ha ocurrido. En el presente preparaciones de globulina inmune para prevenir otras formas de aloinmunización de células rojas como la anti K1 no existen.

2.2.3. Diagnóstico

a. Determinación de anticuerpos maternos

Una vez que el tamizaje de anticuerpos maternos revela la presencia de anticuerpos anti D, se debe establecer el título durante el primer embarazo afectado. El método es el coombs indirecto que mide la IgG únicamente. Los títulos son reportados como diluciones (por ejemplo 1:32), y se reporta el tubo con la última dilución que demostró una reacción de aglutinación positiva.

La variación de los resultados entre los laboratorios no es infrecuente, pues muchos usan el tratamiento enzimático de células rojas para prevenir la detección fallida de muestras con títulos bajos. Este método causa una elevación marcada en el título cuando se compara con el uso de tratamiento no enzimático de los eritrocitos. Debido a que la metodología estándar de tubo usa la aglutinación de células rojas como el indicador de reacción, la interpretación subjetiva del técnico de laboratorio en el último momento es la responsable de la variación de los resultados.

Además, puede haber diferencias sutiles con el uso de distintas preparaciones de células rojas pues su vida útil es solo de un mes, y títulos seriados podría requerir el uso de distintos lotes de reactivo. Por estas razones, los títulos seriados deben ser medidos simultáneamente con sueros almacenados de la anterior medición. En el mismo laboratorio, el título no debe de variar más de una dilución si las dos muestras se analizan simultáneamente. Entonces un título inicial de 8 que se reporta posteriormente en 16, no representa un verdadero incremento en la cantidad de anticuerpos en la circulación materna.

Un título crítico es definido como el título de anticuerpos anti células rojas que se asocia con un riesgo significativo de hidrops fetal. Cuando está presente, una vigilancia fetal adicional es necesaria. Este valor variará de una institución a otra y variará según la metodología usada; sin embargo, en la mayoría de los centros el título crítico para anti D es entre 8 y 32.

En el Reino Unido, la cuantificación de anti D es realizada a través de una técnica automatizada usando un dispositivo llamado AutoAnalyzer. Las muestras de células rojas son mezcladas con agentes que incrementan la aglutinación por los anticuerpos anti D. Las células aglutinadas son separadas de las no aglutinadas y después lisadas. La cantidad de hemoglobina liberada es comparada con un estándar internacional; los resultados son reportados como unidades internacionales por mililitro. Los niveles de menos de 4 UI/ml están rara vez asociados con EHRF; un nivel materno de anti D de menos de 15UI/ml ha sido asociado únicamente con leve anemia fetal.

b. Tipificación de sangre fetal

Varias técnicas han sido utilizadas para determinar el tipo sanguíneo fetal si la pareja de la paciente es heterocigota para el antígeno de células rojas involucrado. En el 50% de los casos el feto es encontrado por ser antígeno negativo, de forma que ninguna prueba adicional materna o fetal es necesaria.

Históricamente, la tipificación inicial se hizo de muestras sanguíneas fetales obtenidas de la cordocentesis, con la desventaja de someter a los fetos al 1 a 2% de probabilidad de muerte. Posteriormente, se usó la biopsia de vellosidades coriónicas para obtener material genético para la detección del gen Rh D. Sin embargo, la mayor desventaja de este método es la disrupción del corion vellosa durante el procedimiento que puede resultar en HFM y en un aumento del título materno con empeoramiento de la enfermedad fetal.

Desde 1990 la amniocentesis se empezó a utilizar para determinar el tipo sanguíneo fetal a través de la prueba de ADN. Este método ha sido reemplazado en la mayoría de las situaciones por el uso del ADN libre fetal en plasma materno.

El paso inicial en la determinación del tipo de Rh D involucra la evaluación de la paternidad y la cigocidad paterna. En casos de paternidad cuestionable o desconocida, se procede con el análisis del ADN libre fetal que no involucra riesgo para el feto. Si la paternidad es conocida, un abordaje por pasos debe ser seguido. Inicialmente, se determina el genotipo paterno para el locus del RhD mediante test serológicos.

El ADN libre fetal en el suero materno es usado para detectar secuencias de RhD en el caso de un feto Rh D positivo. Un resultado RhD positivo puede ser considerado confiable debido a que el material genético RhD positivo no puede ser proveniente de la madre. Un resultado RhD negativo es más problemático. Si el ADN fetal falla en amplificarse en un medio rico en ADN materno en el plasma, se obtendrá un resultado Rh negativo. Un control interno consiste en la detección del gen SRY encontrado en los fetos masculinos.

La presencia de este gen en ADN libre indica que el ADN fetal está presente y el resultado RhD negativo es confiable. En el caso de un feto femenino, la presencia de polimorfismos de nucleótido único no encontrados en las células blancas maternas, puede ser usada como control interno. Si polimorfismos diferentes de los encontrados en la madre están

presentes en la muestra de plasma, se puede asegurar que éstos son de origen paterno, y que el ADN fetal está presente. En esta situación, el hallazgo de un feto Rh D negativo es confiable. En los casos en los cuales se reporte un resultado no concluyente, se debe repetir una muestra materna o realizarse una amniocentesis para determinar el tipo Rh D fetal.

c. Amniocentesis para seguimiento de la severidad de la EHFR

En un inicio se utilizó el análisis espectral del líquido amniótico en los embarazos aloinmunizados para determinar el cambio de densidad óptica a una longitud de onda de 450nm (ΔOD_{450}), generado por la presencia de bilirrubina en el líquido, como un indicador indirecto del grado de hemólisis fetal. A partir de 1963, este valor se ploteó en la curva de Liley, la cual se componía de 3 zonas basadas en la edad gestacional entre las 27 y 42 semanas.

El advenimiento de la cordocentesis para determinar el hematocrito fetal, reveló que la curva de Liley extrapolada hasta las 18 semanas fallaba en la predicción de la anemia fetal en alrededor del 70% de los casos a inicios del segundo trimestre. Por un breve periodo, se utilizó la cordocentesis en caso de aloinmunización si se requería evaluar un feto antes de la semana 27 de gestación. Con base en esta información se publicó la curva de Queenan.

El advenimiento de la evaluación de la anemia fetal a través del uso del Doppler de la arteria cerebral media (ACM) reemplazó las amniocentesis seriadas para el ΔOD_{450} excepto en circunstancias raras en las que no se tenga acceso al Doppler de la ACM o en el manejo del embarazo aloinmunizado después de las 35 semanas de gestación.

d. Cordocentesis

Permite el acceso directo a la circulación fetal guiado por ultrasonido. Puesto que, teóricamente está asociada con 1 a 2% de tasa de pérdida fetal, y a un 50% de riesgo de HFM con subsecuente empeoramiento de la aloinmunización, se ha reservado para las pacientes con velocidades pico de la ACM elevadas.

e. Ultrasonido

Permite establecer con precisión la edad gestacional para evaluar los parámetros que varían con la misma incluyendo la hemoglobina, el $\Delta OD450$, y las velocidades pico de la ACM por Doppler.

Permite la detección del hidrops fetal definido como la presencia de líquido extracelular en al menos dos compartimentos fetales. Parámetros ultrasonográficos como la circunferencia abdominal fetal, la relación de las circunferencias cefálica y abdominal fetal, el volumen intraperitoneal, el diámetro venoso umbilical intrahepático y extrahepático, y el grosor placentario, han fallado en predecir con precisión un déficit de hemoglobina fetal mayor de 5 g/dl.

El feto severamente anémico exhibe un incremento del gasto cardíaco en un esfuerzo por elevar la liberación de oxígeno hacia los tejidos periféricos. Además, la anemia fetal está asociada con una viscosidad sanguínea más baja que produce menos fuerzas de fricción en los vasos sanguíneos; usando estos tres principios, el ultrasonido Doppler ha sido empleado para estudiar la velocidad pico en la ACM fetal para predecir la anemia fetal. Un valor mayor a 1.5 múltiplos de la mediana para la edad gestacional correspondiente, predice anemia fetal moderada y severa con una sensibilidad de 88% y un tasa predictiva negativa de 89%.

Los estudios Doppler seriados de la ACM son el pilar de la vigilancia de la anemia fetal en el embarazo con aloinmunización por células rojas. La técnica de medición de la velocidad pico de la ACM es la siguiente:

- Localizar el ala anterior del hueso en la base del cráneo. Puesto que el eje anteroposterior de la cabeza fetal típicamente yace en el plano transversal, se puede hacer la medición en cualquiera de las dos ACM. El vaso cercano a la pared abdominal materna es usualmente el estudiado; sin embargo, el vaso posterior dará resultados equivalentes.
- El Doppler color o power se usa para localizar la ACM. El ángulo de insonación debe ser cercano a cero, lo cual se logra con un posicionamiento adecuado del transductor en el abdomen materno.

- La ventana Doppler es colocada en la ACM proximal cerca de su origen en el sifón carotídeo. La medición en el aspecto más distal del vaso será imprecisa debido a que la velocidad pico es menor.
- El feto debe estar en un periodo de reposo durante el examen Doppler, puesto que las aceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal pueden resultar en disminución de la velocidad sistólica pico, especialmente en el tercer trimestre.

Las mediciones de la ACM pueden hacerse tan temprano como las 18 semanas de gestación. Los estudios son repetidos cada 1 a 2 semanas dependiendo de la tendencia. Los valores deben ser convertidos a múltiplos de la mediana (MoM) usando calculadoras basadas en internet, por ejemplo www.perinatology.com. Los valores después de las 35 semanas están asociados con una alta tasa de resultados falsos negativos.

2.2.4. Manejo clínico

El abordaje con base en las herramientas diagnosticas disponibles, se basa en la historia de la paciente y en las manifestaciones fetales y neonatales de la EHFR. Por regla general, el primer embarazo sensibilizado Rh D de la paciente asocia una enfermedad mínima fetal y neonatal. Pero las gestaciones subsiguientes son asociadas con un empeoramiento del grado de anemia.

a. Primer embarazo afectado

Una vez que la sensibilización al antígeno RhD es detectado, el abordaje es el siguiente:

- Los títulos maternos son repetidos cada mes hasta la semana 24 de gestación, posteriormente cada 2 semanas.
- Si la paternidad es segura, se toma una muestra sanguínea de la pareja de la paciente para determinar su estado Rh D y su cigosidad (prueba de ADN)
 - En los casos de fenotipo paterno heterocigoto o paternidad cuestionable, se debe enviar la prueba de ADN fetal libre para la determinación del estado Rh D fetal.

- En el caso de un fenotipo paterno Rh D negativo o genotipo fetal Rh D negativo, NO son necesarios monitoreos maternos ni fetales adicionales
- Si el feto es Rh D positivo (fenotipo paterno homocigoto o feto Rh D positivo por prueba de ADN), la vigilancia fetal seriada está indicada
- Una vez alcanzado el título crítico materno de anticuerpos (usualmente 32), se inician los estudios Doppler de la ACM aproximadamente a la semana 24 de gestación. Estos se repiten cada 1 a 2 semanas dependiendo de la tendencia:
 - Si el resultado del Doppler de la ACM es mayor de 1.5 MoM, se realiza la cordocentesis en un centro de referencia experimentado, con sangre preparada para un TIV si el hematocrito es menor del 30%.
 - Si la velocidad pico de ACM permanece por debajo de 1.5 MoM, la amniocentesis a las 35 semanas de gestación debe ser considerada.
 - Si la madurez pulmonar está presente, y el $\Delta OD450$ no está en la porción superior de la curva de Queenan, dentro de la zona del Rh positivo (afectada), el parto se inducirá en 2 semanas. Este tiempo permitirá que se alcance la madurez hepática fetal, minimizando la necesidad de ex sanguino transfusión secundaria a hiperbilirrubinemia neonatal
 - Si no hay madurez pulmonar fetal y el $\Delta OD450$ está en la zona Rh positivo de la curva de Queenan (zona de transfusión intrauterina), se administrará fenobarbital materno (30mg TID oral) por 7 días para disminuir la posibilidad de ex sanguino transfusión neonatal, y posteriormente se induce el parto.
 - Si el resultado indica inmadurez pulmonar fetal con un $\Delta OD450$ que no está en la zona afectada Rh positiva de la curva de Queenan, se debe repetir la amniocentesis 2 semanas después.

b. Feto o infante previamente afectado

Si hay una historia previa de pérdida perinatal relacionada con EHFR, o una TIU previa, o una ex sanguina transfusión previa, la paciente se debe referir a un centro terciario de salud con experiencia en el manejo del embarazo severamente aloimmunizado.

En estos casos, los títulos no son predictivos del grado de anemia fetal. En el caso de fenotipo paterno heterocigoto o paternidad cuestionable, está indicado el análisis de ADN fetal libre para determinar el estatus Rh D fetal. Las mediciones seriadas Doppler de la ACM se inician a las 18 semanas de gestación y deben repetirse cada 1 a 2 semanas.

2.2.5. Transfusión intrauterina

a. Técnica

Se hace bajo guía ultrasonográfica continua con infusión directa de células rojas sanguíneas dentro de vasos del cordón umbilical, o dentro de la porción intrahepática de la vena umbilical del feto. Algunos centros usan ambos abordajes como parte de una técnica combinada para crear un reservorio de células rojas dentro de la cavidad peritoneal entre los procedimientos.

b. Pasos

- Preparar una unidad recién donada de células rojas sanguíneas tipo O Rh D negativo con pruebas cruzadas con suero materno, CMV negativo, leucorreducida e irradiada con 25 Gy para prevenir la reacción huésped versus aloinjerto; lavada y empacada con un hematocrito final de 75 a 80% para prevenir la sobrecarga de volumen en el feto.
- Hospitalizar a la paciente en el servicio de labor y parto como una paciente ambulatoria.
- Realizar el procedimiento en la sala de operaciones, especialmente cuando el feto es viable y un parto de emergencia podría ser necesario.
- La piel se prepara con yodo y apósitos estériles
- Se emplea un anestésico local de larga acción.
- Se emplea sedación de la conciencia en la paciente ansiosa.
- Una aguja de procedimiento con punta 20 o 22 se introduce dentro de la cavidad amniótica y después dentro de la vena umbilical bajo la guía de ultrasonido. En

caso de una placenta anterior, la aguja es pasada a través de la masa placentaria hacia el origen del cordón. Con la placentación posterior, la inserción dentro de la placenta es preferida debido a que representa un sitio de inmovilidad en comparación con una asa flotante del cordón.

- Se toma una muestra de sangre fetal para hematocrito así como el porcentaje de hemoglobina fetal y adulta contenida en los glóbulos rojos ya sea con la tinción de KB o la citometría de flujo.
- Un agente paralizante de corta duración se administra dentro de la vena umbilical para lograr la cesación de movimientos fetales. La parálisis es casi inmediata y dura 2 a 3 horas.
- La cantidad de glóbulos rojos empacados que se transfundirán se basa en el peso estimado fetal determinado por ultrasonido y fórmulas estandarizadas. La meta es un hematocrito final del 40%.
- Las células rojas son transfundidas a través del uso de una jeringa y tubo estéril conectados a la unidad del donador.
- Después de la primera TIU, las siguientes se programan empíricamente a intervalos de 14 días hasta la supresión de la eritropoyesis fetal. Esto usualmente ocurre para la tercera transfusión. Posteriormente, el intervalo para los siguientes procedimientos puede determinarse con base en la disminución del hematocrito para cada feto individual, usualmente cada 3 a 4 semanas. El pico de velocidad sistólica en la ACM es útil para programar la segunda TIU. Después del segundo procedimiento, el Doppler de la ACM pierde su validez en la predicción de la anemia fetal, quizás debido al cambio de la reología de las células rojas adultas transfundidas que han sustituido la mayoría de la masa eritrocítica fetal después de TIU seriadas. La última transfusión es hasta las 35 semanas. La paciente es programada para parto aproximadamente 3 semanas después.

Los fetos severamente anémicos a inicios del segundo trimestre no toleran la corrección aguda de su hematocrito a valores normales. En estas situaciones, el hematocrito inicial no debe ser incrementado más de 4 veces durante la primera transfusión. La segunda TIV se realiza a las 48 horas para corregir el hematocrito hasta un rango normal.

2.2.6. Complicaciones y resultados

Las complicaciones de la TIU son poco comunes. Ocurren en 1.6% de los procedimientos. La pérdida perinatal total relacionada con el procedimiento es de 4.7% de los fetos.

La sobrevida después de la TIU varía con el centro, su experiencia y la presencia de hidrops fetal. La tasa total de sobrevida es de 85 a 90%. La presencia de hidrops fetal, particularmente si no se resuelve después de varias TIU, se ha asociado a una tasa baja de sobrevida perinatal.

La ruptura prematura de membranas y la corioamnioitis ocurren raramente. La bradicardia fetal, particularmente cuando hay punción inadvertida de la arteria umbilical, es usualmente transitoria y responde a la remoción de la aguja del procedimiento. La progresión a distrés fetal con la necesidad de parto de emergencia incrementa con la gestación avanzada y puede complicar el 5% de los procedimientos después de las 32 semanas.

a. Transfusiones neonatales

La práctica de prologar la gestación del feto tratados con EHFR hasta cerca del término, ha resultado en ausencia virtual de la necesidad de ex sanguino transfusiones neonatales. Típicamente nacen con una virtual ausencia de reticulocitosis con una población de eritrocitos conformada principalmente por las células rojas transfundidas.

Niveles elevados de anticuerpos maternos en la circulación neonatal en conjunto con la supresión de la producción de glóbulos rojos de la médula ósea, a menudo resulta en la necesidad de transfusiones después del egreso hospitalario. Esto ocurre en aproximadamente el 50% de los infantes cerca de 1 mes de edad. Por eso, estos niños deben ser seguidos con hematocritos y conteo de reticulocitos hasta que haya evidencia de recuperación de la función hematopoyética. Típicamente solo una transfusión neonatal es requerida; sin embargo, se han reportado hasta tres. La terapia con hierro suplementario en estos infantes es innecesaria, porque tienen excesivos niveles almacenados debido a la

hemólisis en útero, y la lisis de eritrocitos de las TIU. Pero se debe dar terapia suplementaria de folato (0.5mg por día).

b. Resultados neurológicos

Los datos disponibles son limitados para asesorar a las pacientes en relación con los resultados a largo plazo. Los estudios a corto plazo hasta los 2 años de edad, han revelado que más del 90% de los infantes son neurológicamente normales aún en el caso de hidrops fetal. Un pequeño estudio de 16 neonatos quienes presentaron hidrops fetal, y fueron tratados con TIU, encontró un 12% de incidencia de secuelas neurológicas mayores.

Elevados niveles de bilirrubina han sido asociados con pérdida de la audición en los neonatos. Por lo tanto, se recomienda el tamizaje de audición en los niños con EHFR.

c. Otras modalidades de tratamiento

Antes del advenimiento de la TIU, la plasmaféresis representaba uno de las pocas modalidades terapéuticas para la EHFR severa. La mayoría de la literatura reporta casos únicos o series de casos relativamente pequeñas. A pesar de estas limitaciones, una revisión de casos publicados reveló una tasa sobrevivida perinatal de 69%.

La globulina inmune intravenosa (GIIV) ha sido usada efectivamente como único tratamiento antenatal para la EHFR. En estos casos el hidrops fetal ocurrió con menos probabilidad y la manifestación inicial de la anemia ocurrió más tardíamente.

Algunos expertos han propuesto un abordaje combinado en pacientes con pérdida perinatal previa a inicios del segundo trimestre cuando las limitaciones técnicas hacen el éxito de la TIU improbable. La plasmaféresis es empezada a las 12 semanas de gestación y repetida 3 veces en esta semana. Es esperado que el título materno de anticuerpos se reduzca un 50%. La GIIV es dada en lugar de la fracción de globulina removida por plasmaféresis en la forma de una dosis de carga de 2g/kg después de la tercera plasmaféresis, para continuar con 1g/kg/ semana hasta la semana 20.

d. Opciones terapéuticas futuras

Los pacientes con altos títulos de anticuerpos anti eritrocitos, y pérdida perinatal recurrente en el segundo trimestre tienen pocas opciones distintas a la inseminación artificial con semen de un donador con eritrocitos Rh negativo, embarazo sustituto, o diagnóstico pre implantación (si el padre es heterocigoto). Los péptidos asociados con la proliferación de células T ayudadoras en el desarrollo de anticuerpos contra el antígeno Rh D, y los anticuerpos anti D monoclonales bloqueantes, están siendo investigados para mejorar una respuesta anti D, y así prevenir la EHFR severa en un subsiguiente embarazo.

2.2.7. Enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido debida a anticuerpos distintos al RHD

Anticuerpos contra otros antígenos eritrocitarios como Lewis, I, an P son a menudo encontrados en el tamizaje de anticuerpos durante el control prenatal. Sin embargo, no se asocian con EHFR porque son anticuerpos de la clase IgM que no logran cruzar la barrera hematoplacentaria.

Por el contrario, más de 50 anticuerpos dirigidos contra otros antígenos eritrocitarios, se han reportado como causantes de EHFR. Pero, únicamente 3 de ellos causan una hemólisis suficientemente significativa que deba ser tratada con ITU. Estos anticuerpos son anti D, anti Rhc, y anti Kell (K1).

a. ANTI Rhc

El anticuerpo c se considera equivalente al anti D en relación con su potencial para causar EHFR. En un reporte, el 25% de fetos antígeno positivo tuvieron severa EHFR, 7% fueron hidrópicos, y 17% requirieron de TIU como terapia.

b. ANTI RhC, RhE, Y Rhe

Estos anticuerpos son a menudo encontrados en un título bajo en pacientes aloimmunizadas con anti D. Su presencia puede ser aditiva al efecto hemolítico del anti D. Si se presentan solos, la EHFR suele ser leve.

c. ANTI M

Es un anticuerpo IgM que típicamente se presenta como una aglutinina fría. Rara vez, la variedad IgG ha sido reportada por causar EHFR. Cuando el laboratorio reporta un anti M positivo se le debe solicitar la determinación de la clase de globulina cuando el título sea crítico.

d. ANTI DUFFY

El sistema Duffy consiste en dos antígenos, Fy^a y Fy^b. Solo el anti Fy^a ha sido asociado con EHFR leve.

e. ANTI KIDD

El sistema antigénico Kidd consiste de dos antígenos, Jk^a y Jk^b. Solo raros casos de EHFR leve se han reportado.

f. ANTI KELL

El sistema antigénico Kell incluye 23 diferentes miembros. Los anticuerpos contra al menos 9 de estos antígenos han sido asociados con EHFR. Los más comunes de éstos son el Kell (también designado como K o K1) y cellano (k o K2). Anticuerpos adicionales que han sido reportados por causar EHFR incluyen Penny (Kpa,K3) Rautenberg, Peltz, Sutter, Matthews, Karhula, y K22.

A diferencia de otros anticuerpos hemolíticos, la anemia fetal debida a sensibilización Kell (anti K) es debida en parte a hemólisis y en parte a supresión de la eritropoyesis fetal. La mayoría de los casos de sensibilización K1 son secundarios a transfusión sanguínea materna previa, usualmente como resultado de hemorragia posparto en el embarazo previo. Debido a que el 92% de los individuos es Kell negativo, el manejo inicial del embarazo sensibilizado K1 debe acompañarse de la tipificación de eritrocitos paternos y la prueba del genotipo. Si el padre es K1 negativo y la paternidad es segura, ninguna prueba materna adicional es necesaria. La mayoría de los individuos Kell positivos son heterocigotos. La amniocentesis puede usarse para determinar el genotipo fetal en estos casos pues la prueba de ADN libre fetal para Kell solo está disponible en Inglaterra. Un título crítico de 8 ha sido propuesto para empezar con la vigilancia fetal. El Doppler seriado de la ACM es efectivo en la detección de la anemia fetal.

Bibliografía

1. Mari G, Andrignolo A, Abuhamad AZ et al. Diagnosis the fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:400-405.
2. Mari G. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of fetal anemia due to Maternal Red cell Alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342(1):9-14.
3. Cunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. *Obstetricia del Williams*. Capítulo 29. Enfermedades y lesiones del feto y el recién nacido. 23^a ed. Editorial Panamericana. 2011.
4. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologist. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4.1999.
5. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologist. Management Alloimmunization. Number 75.2006
6. Guías clínicas de Medicina Materno Fetal. Servei d' Obstetricia. Hospital Clínic Barcelona. Febrero 2014.

7. Creasy R, Resnik R, Iams J, Lockwood C, Moore T. Creasy and Resnik' s Maternal-Fetal Medicine. Principles and Practice. Chapter 26. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. Sixth edition. Saunders Elsevier. 2009.
8. Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, Driscoll D. Obstetrics: Normal and Problem Pregnacies. Chapter 32. Red Cell Alloimmunization. Sixth edition. Saunders Elsevier. 2012.
9. Santiago J, Ramos- Corpas D, Oyonate S, Montoya F. Current clinical management of anti Kell alloimmunization in pregnancy. Euro J Obstet Gynecol Reprod Biolo 136?151.2008.
10. Kim Y, Makar R. Detection of fetomaternal hemorrhage. Am. J.Hematol. 87:417, 2012.

Tema III

2.3.Dengue y embarazo

2.3.1. Introducción

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años su incidencia ha aumentado 30 veces. Esto impone una significativa carga de salud, económica y social en la poblaciones de áreas endémicas, incluido nuestro país.

Sus consecuencias sobre el embarazo, el feto y el recién nacido han sido poco estudiadas, y los resultados son contradictorios. Se describe asociación con amenaza de aborto, aborto, amenaza de parto prematuro y partos prematuros, ruptura de membranas, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, hemorragia vaginal, complicaciones durante procedimientos quirúrgicos y complicaciones posquirúrgicas. Hay controversia sobre la transmisión vertical y perinatal del dengue; sobre efectos teratogénicos, sufrimiento fetal, bajo peso al nacer o muerte fetal.

Actualmente, la prevención primaria del dengue sólo es posible mediante el control de vectores y la protección personal contra las picaduras de mosquitos infectados. Sin embargo, el desarrollo de vacunas y medicamentos tiene el potencial de cambiar esta situación.

a. Aspectos históricos y epidemiología

Una enfermedad clínicamente similar al dengue fue descrita en el siglo III durante la dinastía Chin (aproximadamente 265-420 DC). En los siglos VI y X, correspondientes a la dinastía Tang (610 DC), y durante la dinastía Sung (992), se hicieron reportes de casos similares. La gente de ese tiempo llamaba a la enfermedad "agua venenosa" debido a su asociación con fuentes fluviales e insectos voladores. La descripción clínica incluía fiebre, exantema, artralgias, mialgias y manifestaciones hemorrágicas. Luego de casi siete siglos, aparecieron casos similares en la Guyanas Francesas y Panamá, en los años 1635 y 1699

respectivamente. Un siglo después surgieron varios casos en el Cairo, Filadelfia, Sevilla y muchas otras ciudades. Se sugirió entonces sobre la posibilidad de una pandemia, dándose el primer registro histórico de la diseminación de una enfermedad similar al dengue en 1788. Interesantemente, ésta coincidió con el auge de la navegación comercial. Una segunda pandemia se dió desde Africa hasta la India, y de Oceanía a las Américas, desde 1823 hasta 1916 (1).

En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, desde la década pasada, de áreas urbanas a rurales (2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 100 millones de infecciones con este virus ocurren anualmente a través del mundo (1), 250.000 de éstas progresan a dengue hemorrágico y 25.000 resultan en muerte.

Se manifiesta en forma endémica-epidémica en las regiones tropicales y subtropicales de África, Asia, América Central y del Sur, e Islas del Pacífico. Se trata de una enfermedad reemergente y un problema sanitario creciente (3). En estas regiones más de 2.5 billones de personas están en riesgo, lo que corresponde a un tercio de la población mundial.(1).

El dengue es un problema creciente para la Salud Pública mundial, debido a varios factores: el cambio climático, el aumento rápido y desorganizado de la población mundial en áreas urbanas, la insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos, al igual que los neumáticos desechados; el aumento de viajes y migraciones, fallas en el control de los vectores, y la falta de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad (1).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha considerado al dengue como el mayor problema de salud pública de América luego del VIH-SIDA, encontrándose casi dos tercios de la población mundial afectada en este continente (1).

El dengue es una enfermedad endémica en el continente americano que afecta a más de 40 países y territorios. Entre los años 2008 y 2012 se notificaron una media de 1.15 millones de casos de dengue, 32.301 casos de dengue grave y 726 muertes. Centroamérica

contribuyó con una media de 88.470 casos de dengue, 2.545 casos graves y 57 muertes. En dicho periodo se notificó la circulación de los 4 serotipos del dengue (4).

El dengue en Centroamérica al igual que en República Dominicana presenta una estacionalidad caracterizada por un incremento de casos que ocurre alrededor de la semana epidemiológica 25 y se prolonga hasta la semana epidemiológica 50; correspondiendo al periodo lluvioso (4).

Entre los años 2008 y 2012 Honduras fue el país con mayor número de casos de dengue notificados y muertes por dengue de la subregión; seguido por El Salvador y en tercer lugar Costa Rica (4).

El virus del dengue se reintroduce en 1993 en Costa Rica, después de certificar la erradicación del vector Aedes aegypti en 1955 (5). El dengue en Costa Rica se ha caracterizado por presentar picos epidémicos cada 2 a 3 años en los últimos 10 años. Hasta julio del 2013, el año epidémico con mayor cantidad de casos fue el 2005 con 37.798 casos; los siguientes años epidémicos fueron 2007 y 2010. En los 10 años anteriores se notificaron una media anual de 18.505 casos, una media anual de 68 casos de dengue grave y un total de 13 muertes: 2 durante el 2005, 8 en el 2007 y 3 hasta la semana 26 del 2013 (4).

De acuerdo con los datos consignados en el Sistema de Información del INCIENSA con fecha de 5 de julio de 2013, en apoyo a la vigilancia epidemiológica nacional, el Centro Nacional de Referencia en Virología (CNRV) registró 9.350 muestras para la determinación de anticuerpos IgM contra dengue, de las cuales, 5.741 muestras de suero resultaron positivas y su positividad fue 61% (anexo 2). Para la vigilancia virológica del dengue, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en el CNRV se procesaron 588 muestras agudas, cuya boleta indicaba el intervalo de 5 días o menos entre la fecha de inicio de síntomas y la toma de la muestra. En 302 muestras se logró identificar el serotipo viral circulante, donde la positividad fue 51%. De los serotipos virales que se identificaron, un 48% correspondió al DEN1, seguido en orden de frecuencia por el DEN3 (35%) y el DEN2 (17%). Se evidencia la circulación simultánea

de dos y tres serotipos en algunos cantones como Parrita, Pococí, Siquirres y Talamanca. Esta situación favorece al presentación de la enfermedad en forma grave (6).

Las embarazadas representan un grupo particularmente inquietante en áreas propensas al dengue. La mujer que vive en una área altamente endémica del dengue, tiene un riesgo de exposición cercano al 1% (7).

Perre et al., estudiaron embarazadas en áreas altamente endémicas, y encontraron una tasa de seropositividad del 94.7% . Sólo el 0.8% de la población de estudio mostró evidencia de haber adquirido la infección durante el embarazo, y en estos casos, la enfermedad ocurrió temprano en el embarazo. La tasa de seropositividad se incrementó con la edad materna, indicando que las mujeres más jóvenes tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad durante el embarazo, mientras que las pacientes de mayor edad tienen mayor posibilidad de tener inmunidad protectora preexistente (7).

El riesgo para los viajeros en estas áreas endémicas es más alto, por la carencia de anticuerpos protectores preexistentes.

b. Agentes etiológico, vector, transmisor e inmunidad

Los virus del dengue son miembros del género Flaviviridae, el cual incluye organismos causantes de la fiebre amarilla, la fiebre del Nilo y la encefalitis Japonesa. Su forma es esférica con un diámetro entre 40 y 50nm, el ácido nucleico es un RNA de cadena única y está cubierto por un cápside de simetría icosaédrica. También posee una envoltura de base lipídica en la cual se encuentra la glicoproteína E. En ésta se localizan las funciones de adhesión a la célula. Hay 4 serotipos del virus del dengue que van desde el dengue 1 al dengue 4, denominados como DEN1, DEN2, DEN3, DEN4.

Todos son antigénicamente muy similares y, aunque generan cuadros clínicos idénticos, no producen inmunidad protectora entre ellos (1). La infección con uno de los serotipos confiere inmunidad específica u homóloga de por vida para ese serotipo, e inmunidad cruzada a corto plazo contra los otros serotipos, típicamente por 2 a 6 meses. Después del primer cuadro de dengue (dengue primario), los individuos que se infectan por segunda

vez con un serotipo diferente (dengue secundario) son más propensos a experimentar las formas más severas de la enfermedad: dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue (8).

En América el principal transmisor de la enfermedad reconocido es el mosquito infectado hembra Aedes aegypti, y el único reservorio vertebrado es el hombre (8). Es una especie hematófaga diurna que tiene predilección por el medio urbano y tiene un radio de vuelo relativamente restringido a las viviendas y espacios circundantes (1).

La ovoposición y los estados larvarios se desarrollan en depósitos de agua formados en objetos abandonados o en recipientes destinados al almacenamiento de agua para consumo humano. La hembra de Aedes aegypti se infecta al ingerir sangre de un individuo en fase de viremia. El virus se replica en los tejidos digestivos del mosquito y alcanza las glándulas salivales entre 2 y 15 días después. A partir de ese momento, el insecto se hace infectante y permanece así por toda su vida, la cual es de 2 meses (9).

Mediante la picadura del mosquito infectado, el virus del dengue es inyectado directamente en el torrente sanguíneo, por el cual circula hasta alcanzar su tejido blanco, el sistema fagocítico mononuclear, constituido por monocitos circulantes y macrófagos tisulares; el virus penetra y se replica en el citoplasma de estas células generando una segunda viremia detectable en los primeros 4 días del periodo febril. Durante la infección primaria es captado por el 0.01 al 1% de los macrófagos, mientras que en presencia de anticuerpos antiviral del dengue no neutralizantes, el 100% de los macrófagos fagocitan al virus. Este proceso es conocido como multiplicación o reforzamiento dependiente de anticuerpos, que se presenta en otras infecciones virales y da por resultado una enfermedad más grave. Aunque el blanco favorito del virus del dengue son los monocitos, el virus se ha encontrado en células endoteliales, del encéfalo, miocardio, hígado, intestino, bazo, piel, linfocitos T, células dendríticas, células epiteliales y fibroblastos (9).

La infección da inmunidad de por vida, pero exclusiva para el serotipo infectante. La respuesta de anticuerpos es distinta según se trate del primer contacto del individuo con el virus del dengue (respuesta primaria), o de una infección en una persona inmune a otro serotipo del virus (respuesta secundaria). En la respuesta primaria predomina la

inmunoglobulina M y los títulos de anticuerpos totales no pasan de 1:640 en la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IHA). En la respuesta secundaria predominan los anticuerpos tipo IgG y los títulos alcanzan niveles mayores de 1:1280 (9).

Los anticuerpos IgG pueden encontrarse incluso, años después de haberse padecido la enfermedad, sobre todo si las personas viven en zonas endémicas. Los hijos de madres que viven en estas regiones nacen con anticuerpos transferidos a través de la placenta, los cuales persisten hasta 9-12 meses después del parto (3).

De forma excepcional, la infección puede ser transmitida por donantes de sangre en países donde la infección es endémica, y por donantes asintomáticos al momento de la flebotomía (1).

2.3.2. Manifestaciones clínicas

El dengue es una enfermedad febril de carácter agudo. El periodo de incubación de esta enfermedad es normalmente de 3 a 8 días (1). El virus se detecta en sangre humana unas 6 a 18 horas antes del inicio de los síntomas, y la viremia termina cuando la fiebre cae. La enfermedad puede presentarse con un amplio rango de síntomas, desde la presentación asintomática hasta desórdenes hemorrágicos que atentan contra la vida o síndrome de shock por dengue. Generalmente las formas severas de la enfermedad ocurren después de una sensibilización previa por un serotipo diferente, pero pueden ocurrir con una infección primaria según el serotipo infectante (1). La clasificación de dengue según la OMS es la siguiente:

a. Fiebre por dengue o dengue clásico

Típicamente, la enfermedad se presenta con fiebre súbita, cefalea, dolor retro-orbitario y dolores musculares y articulares severos. Estos síntomas son el origen del término “fiebre quebranta huesos”. Durante el periodo febril también es frecuente encontrar escalofrío, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, linfadenopatías, congestión faríngea, enrojecimiento de las conjuntivas, hiperalgesia cutánea y alteraciones gustativas.

Según la Organización Mundial de la Salud, el dengue clásico se define por una enfermedad febril aguda con 2 o más de los siguientes signos o síntomas: cefalea intensa, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias, rash, leucopenia y manifestación hemorrágica (2).

En algunos pacientes los síntomas predominantes son respiratorios y gastrointestinales. Comúnmente, hay un exantema máculo-papular petequial fino en la mitad de los casos. Este es pronunciado en el tronco y extremidades, no hay descamación. Hacia el final del periodo febril también son frecuentes manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, petequias u otras hemorragias menores, las cuales no configuran por sí mismas el diagnóstico de dengue hemorrágico, y con preferencia se utiliza para estos casos el término "dengue con manifestaciones hemorrágicas". La fiebre dura 5 a 7 días, pero la enfermedad puede sucederse de un período prolongado de fatiga emocional y física.

En el dengue clásico suele haber leucopenia y neutropenia con linfocitosis relativa y presencia de linfocitos atípicos. El recuento de plaquetas puede estar disminuido.

b. Fiebre hemorrágica por dengue o dengue hemorrágico (DH)

El síndrome de choque del dengue es la forma más severa del dengue hemorrágico. El dengue hemorrágico se puede presentar en individuos de cualquier edad, pero se observa con más frecuencia en menores de 15 años. El DH está definido con base en criterios clínicos y de laboratorio. En la fase temprana no se diferencia del dengue clásico, pero rápidamente el paciente se postra, presenta náuseas y vómitos con dolor abdominal, deshidratación y trastornos circulatorios severos, miembros fríos, cianosis peri-oral y manifestaciones hemorrágicas como gingivorragias y epistaxis, hematemesis y sangrado de sitios de punción de agujas. Puede existir hepatomegalia y sensibilidad a la palpación del hígado. En los casos más graves, entre el quinto día de enfermedad, o sea el final del periodo febril, y las primeras 48h después de la caída de la temperatura, se produce el período crítico de cambios hemostáticos y vasculares características del DH y el síndrome de choque por dengue, los cuales están frecuentemente precedidos por dolor abdominal y agitación. Se observa taquipnea, disnea, hemoconcentración por pérdida del plasma, y

elevación del hematocrito del 20%, pulso filiforme, hipotensión arterial, oliguria, frialdad y cianosis distal. Pueden observarse casos de derrame pleural, edema pulmonar e hipoxia (3).

Un caso de DH debe cumplir estas cuatro condiciones:

- Cuadro febril agudo
- Manifestaciones hemorrágicas espontáneas
- Recuento de plaquetas inferior o igual a $100.000/\text{mm}^3$
- Extravasación de plasma

El Síndrome de choque del dengue está definido por:

- Los cuatro criterios anteriores
- Signos de falla circulatoria como :
 - Hipotensión o presión del pulso menor o igual a 20mmHg
 - Pulso rápido y débil
 - Piel fría y húmeda y alteraciones del estado mental

La progresión del choque puede ser rápida y, si no se instila una terapia adecuada el paciente puede morir en las primeras 24 horas. Si el cuadro se prolonga, pueden producirse acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada.

c. Patogénesis del dengue hemorrágico

Los principales mecanismos fisiopatológicos del dengue hemorrágico son (1):

- Formación de anticuerpos antivíricos desprovistos de una papel protector: inducida por la infección previa de un serotipo heterólogo del virus del dengue, pero a pesar de esto, se unen a la superficie del virión y tras su interacción, el receptor Fc (glicoproteína que se encuentra en macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células naturales asesinas, y cuya función es inducir a la fagocitosis o citotoxicidad de los patógenos), dirige a los virus del dengue hacia las células blanco, originando una infección potenciada.

- Daño celular: por acción directa del virus, éste induce apoptosis y necrosis que pueden afectar células como el hepatocito, células endoteliales y las neuronas. En el endotelio en especial, el daño si es que puede observarse, no es proporcional con la salida de líquido a un tercer espacio.
- Acción de anticuerpos contra proteínas no estructurales del virus del dengue: da como resultado una reacción cruzada contra proteínas de la coagulación como el fibrinógeno y proteínas de las células endoteliales. Hay también activación del complemento con liberación de anafilotoxinas y aumento de la permeabilidad vascular.
- Lisis celular: por la activación de linfocitos T citotóxicos
- Acción de citocinas: las citocinas como el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleucina I, liberadas por monocitos y linfocitos T , provocan alteración en la permeabilidad vascular que desemboca en extravasación de líquido, generando hipovolemia, estado de shock y edema pulmonar no cardiogénico. De hecho se ha demostrado que los altos niveles de estos mediadores son directamente proporcionales a la severidad del cuadro clínico.
- Proliferación policlonal de las células B: es inducida por la infección del virus del dengue y conduce a una producción de IgM. Se ha detectado que existe una reacción cruzada entre los antígenos virales y moléculas plaquetarias, de forma que estos anticuerpos producen lisis e inhibición en la agregación de las mismas. La inducción de la lisis plaquetaria explica, al menos en parte, la trombocitopenia de la fase aguda que es principalmente causada por la activación del complemento.

En resumen, es probable que exista una reacción anormal de la inmunidad, lo que produce una respuesta alterada de los anticuerpos ante los elevados niveles de viremia y antígenos circulantes, y con ello la exacerbación de la producción de citocinas, activación de linfocitos T y alteración en la eliminación de cuerpos apoptóticos.

d. Patogénesis en principales órganos

Las alteraciones hepáticas en el dengue son producto de la replicación del virus en las células de Kupffer (son parte del sistema mononuclear fagocítico del hígado), de la apoptosis y la necrosis, la cual puede ser fulminante.

Las manifestaciones neurológicas fueron descritas por primera vez en 1976. Tienden a ser benignas y autolimitadas con recuperación rápida, excepto la encefalitis que puede ser letal. Se presentan entre el 1 al 5% de los casos, aparecen en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y pueden ser cefalea, trastornos de la conciencia pasajeros, vértigo, alucinaciones, convulsiones febriles, encefalopatías encefalitis, meningismo, Guillain- Barré, mielitis transversa, neuritis óptica, encefalomielitis aguda diseminada, dolores neuríticos, ataxia pos-dengue, psicosis, depresión y amnesia (1).

Los serotipos 2 y 3 son los que más afectan el sistema nervioso central, en especial el serotipo 3. La encefalopatía puede ser secundaria a shock, falla hepática, falla renal e hiponatremia. En estos pacientes hay edema cerebral, micro-hemorragias o franca hemorragia focal. En casos de encefalitis el virus del dengue infecta macrófagos y a través de ellos penetra la barrera hemato-encefálica afectando directamente al SNC. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, alteración de la conciencia por más de 24 horas, vómito, cefalea, convulsiones, signos meníngeos, papiledema y parálisis facial. Este cuadro, si se presenta, lo hace durante la fase virémica (1).

Las manifestaciones pulmonares se caracterizan por episodios de disnea asociados a la presencia de sangrado pulmonar, el cual tiende a ser bilateral, produciendo acidosis respiratoria y manifestaciones relacionadas con la hipoxia. Dicho cuadro está fuertemente asociado a la trombocitopenia (1).

c. Dengue durante el embarazo

Los datos disponibles, aunque escasos, no parecen indicar diferencias en la presentación y el curso clínico de la enfermedad entre la paciente embarazada y la no embarazada. No obstante, las pacientes embarazadas con dengue, en su mayoría, suelen ser diagnosticadas

clínicamente con confirmación más tardía por pruebas de laboratorio. En las series de casos, la presentación típica es de fiebre súbita acompañada de cefalea, dolor retro-orbitario, mialgias, y trombocitopenia, y en algunos casos, de hemoconcentración, derrame pleural y shock (3).

Las manifestaciones hemorrágicas suelen aparecer en la población general afectada alrededor del quinto día, pero en las embarazadas, según algunos reportes de casos, lo hacen desde el primer día de evolución, lo cual es atribuido a los cambios hematológicos que se producen en las gestantes.

La infección de dengue durante el embarazo puede complicar el curso del mismo o, agravar eventos mórbidos presentes en el periodo gestacional.

Para evaluar el impacto de la infección del dengue durante el embarazo, se llevó a cabo una revisión sistemática de 30 estudios publicados: 19 reportes de casos, 9 series de casos y 2 estudios comparativos. Los reportes de casos examinados mostraron altas tasas de partos por cesárea (44%), y preeclampsia (12%) entre las mujeres con infección de dengue durante el embarazo, mientras que las series de casos mostraron elevadas tasas de parto pretérmino (16.1%) y parto por cesárea (20.4%). Uno de los estudios comparativos encontró un incremento en el bajo peso al nacer en los infantes de mujeres que tuvieron dengue durante el embarazo, en comparación con los infantes de mujeres no afectadas. La transmisión vertical fue descrita en 64% de las mujeres en los reportes de casos, y en el 12.6% de las mujeres en series de casos. Los investigadores concluyen que existe riesgo de transmisión vertical durante la infección de dengue en el embarazo, pero no es concluyente que la infección de dengue en la embarazada sea un factor de riesgo para tener resultados adversos (10).

Algunos reportes de casos, han mostrado incremento en la tasa de prematuridad hasta de un 50%, e incremento en las muertes fetales y maternas. Otros reportes no indican propensión hacia labor de parto pretérmino, pero señalan que los signos y síntomas de la enfermedad severa por dengue, podrían ser fácilmente confundidos con otras complicaciones del embarazo tales como preeclampsia y su variante, síndrome de HELLP (2).

d. Efectos del dengue sobre el feto y el recién nacido

La transmisión vertical del virus del dengue ha sido reportada en estudios descriptivos entre el 1.6% y 64% en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han reportado pocos casos en todo el mundo, lo cual puede indicar que la transmisión es rara o no son reportados. Esta forma de transmisión se ha asociado al tipo 2, lo cual puede explicarse porque dicho serotipo fue el predominante en las áreas de dichos reportes, o por poseer habilidad para cruzar la barrera placentaria (11).

En relación con el dengue en el recién nacido, la enfermedad severa por dengue ocurre solo cuando la madre está cerca del término, y no tuvo producción materna de anticuerpos protectores que pudieran ser transferidos.

En una serie de 17 casos de transmisión vertical de dengue, más del 90% de los infantes sobrevivieron sin secuelas, con solo una muerte neonatal por hemorragia intra-cerebral que pudo haber sido coincidente con la infección por dengue, y no su consecuencia.

En el estudio mencionado anteriormente, de los 17 casos de transmisión vertical, 6 madres tuvieron parto por cesárea, y 4 de ellas recibieron transfusiones sanguíneas, con 1 caso de hemorragia materna masiva. De los 11 casos de parto vaginal, 4 parturientas requirieron transfusión sanguínea.

En relación con la transferencia de anticuerpos maternos al feto, parece que los anticuerpos con una reactividad cruzada para otros serotipos de dengue, son los que preferentemente cruzan la placenta y son protectores para el infante después del nacimiento. Sin embargo conforme su nivel declina hay una predisposición del infante a diástesis hemorrágica por dengue o síndrome de shock por dengue. Secundariamente, los niños con bajo peso al nacer tienen bajos niveles de anticuerpos transferidos. Es imposible afirmar con los datos existentes, si la patología placentaria pre-existente previene el pasaje de estos anticuerpos, o si la presencia del dengue causa daño placentario que resulta en bajo peso al nacer.

La transmisión viral al infante puede ocurrir vía transplacentaria o vía la mucosa vaginal durante el parto. De forma que el parto por cesárea no deriva ningún beneficio particular al infante.

2.3.3. Diagnóstico

La infección por los virus del dengue puede detectarse por aislamiento viral o por demostración de la respuesta de anticuerpos específicos. No existen métodos de diagnóstico rápido para el dengue.

El aislamiento viral, método que permite identificar el serotipo infectante, puede realizarse en cultivo celular o en mosquitos, o mediante la PCR en sangre o líquido cefalorraquídeo. El virus es muy frágil y sólo está presente en el suero durante los cuatro primeros días del periodo febril. Al evaluar el LCR en los pacientes en que se sospecha una manifiesta encefalitis por dengue se debe hacer estudio citoquímico tradicional, además de la medición de C3, C4, C5, electroencefalograma y resonancia magnética (1).

Actualmente el método más empleado es la detección de IgM específica. Esta aparece alrededor del quinto día de la enfermedad y persiste positiva durante 2 a 3 meses. La IgG detectable por ELISA, y los anticuerpos totales demostrables por IHA se elevan durante las tres primeras semanas y luego disminuyen para persistir durante muchos años o por toda la vida a niveles bajos. Para una cabal interpretación de la IHA o de la IgG es importante tomar dos muestras de suero con dos semanas de intervalo para buscar aumento cuádruple en los títulos de anticuerpos (1).

a. Tratamiento

No existe tratamiento antiviral de eficacia demostrada contra el dengue, el manejo es sintomático y de sostén. El manejo clínico actual está basado en la clasificación según la gravedad del dengue establecido por la OMS, la cual incluye 3 grupos: A, B y C (2) .

El grupo A incluye los casos de dengue sin signos de alarma, el tratamiento será ambulatorio, manteniendo al paciente con buen estado de hidratación (la deshidratación puede presentarse por la suma de anorexia, fiebre y vómito), controlando la fiebre con antipiréticos diferentes a la aspirina, ya que ésta puede causar hemorragia o acidosis, y haciendo monitoreo diario clínico y del hemograma.

El grupo B abarca los casos de dengue con signos de alarma, los casos de dengue con o sin signos de alarma con comorbilidad asociada y aquéllos coexistentes con embarazo, niñez, adulto mayor y circunstancias sociales. Este grupo se hospitalizará, y la reposición de líquidos se hará con soluciones isotónicas usualmente por 24 a 48 h , administrando el mínimo volumen requerido para mantener una buena perfusión y producción urinaria, aproximadamente 0,5cc/kg/h (1, 2). Se harán evaluaciones clínicas estrictas y de laboratorios seriados para descartar deterioro y progreso a dengue grave.

El grupo C incluye los pacientes con dengue grave. Son los que requieren tratamiento de emergencia, por lo que deben ser hospitalizados donde sea factible el acceso a una unidad de cuidado intensivo y transfusiones de sangre si llegan a ser necesarias. La reanimación con líquidos intravenosos es mandatoria, y generalmente, la única intervención que se requiere. La solución de cristaloides debe ser isotónica y el volumen debe ser solo el suficiente para mantener una circulación efectiva durante el periodo de la extravasación de plasma. En el caso de choque con hipotensión, las pérdidas plasmáticas deben ser reemplazadas con soluciones de coloides. La transfusión de sangre solo se debe realizar en los casos con sangrado sospechoso o masivo. El SCD es una emergencia médica; la supervivencia del paciente depende de la rapidez en la atención.

Otras medidas importantes en el manejo del SCD son la administración de oxígeno y la sedación si el paciente está agitado, evitando los fármacos hepatotóxicos.

b. Vacuna contra el dengue

Los esfuerzos para el desarrollo de vacunación contra el dengue iniciaron hace más de 50 años, y se han enfocado en el desarrollo de vacunas tetravalentes (2). Un reto clave en el desarrollo de las vacunas contra el dengue es el entendimiento limitado de la complejidad de la inmunología y patogénesis del dengue, incluido el riesgo potencial de la sensibilización a la enfermedad severa asociada a la vacunación (2, 12, 13).

Varias vacunas candidatas están en desarrollo preclínico, y otras están bajo ensayos clínicos. Los mayores avances están dándose con la vacuna tetravalente, de virus atenuados, desarrollada por Sanofi Pasteur, que entró en fase 3. Esta es una vacuna

quimérica que combina los genes pre M y E del dengue, con la matriz 17 D de la fiebre amarilla (13).

Con esta primera vacuna actualmente en prueba clínica fase III, se hizo necesaria la elaboración de estrategias de monitoreo a largo plazo de la seguridad de la vacuna. Las guías actuales de la OMS recomiendan el seguimiento de los sujetos vacunados en fase II y fase III y los controles por al menos 3 a 5 años (13). Por el momento, tiene perfiles de seguridad a corto plazo aceptables.

c. Mosquitos transgénicos

Esta es un área de investigación a nivel mundial y en América Latina hoy existen varios proyectos de pruebas que iniciaron en el 2011; el primero está en Bahía de Brasil coordinado con MOSCAMED, y un segundo en Panamá, coordinado por el Instituto Conmemorativo Gorgas, pero no dejan de ser proyectos de campo. No es una metodología de control que esté aún lista para su generalización, pero debemos verla como una posible herramienta si llegara a estar lista en el futuro (4).

d. Medicamentos antivirales contra el dengue

La búsqueda de antivirales contra el dengue es un nuevo esfuerzo que está ganando intensidad debido a un mayor interés por la enfermedad, y a un considerable avance en la biología estructural del virus del dengue. Además, debido a que los virus de la hepatitis C y del dengue son miembros de la familia Flaviviridae, el intenso trabajo en antivirales contra la hepatitis C- especialmente aquéllos dirigidos contra la polimerasa ARN dependiente de ARN- puede beneficiar la búsqueda de antivirales contra el dengue. La base lógica de los antivirales contra el dengue surge de estudios clínicos que indican que la cantidad de virus que circula en la sangre de los pacientes que desarrollan dengue grave y choque, es cerca de una a dos veces más alta en comparación con la de quienes presentan fiebre de dengue más leve. Se han observado diferencias similares en la carga de virus en modelos animales con amplificación dependiente de anticuerpos. Esta observación

sugiere que es posible revertir la progresión hacia la forma grave del dengue, con la administración de compuestos moleculares pequeños potentes y seguros, dirigidos contra pasos esenciales en la replicación del virus durante la fase temprana de la enfermedad, lo cual disminuye sustancialmente la carga viral. Cuando se descubra un agente anti-dengue apropiado, se necesitarán pruebas de campo para demostrar esta hipótesis (2).

Bibliografía

1. Durán C, Lanza T, Plata J. Fisiopatología y diagnóstico del dengue. Rev Med Hondur 2010; 78:136-141.
2. OMS. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009.
3. Jaroszuk M, Leguizamon C, Fridrich A, Olivetti F. Enfermedad del dengue en el embarazo. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. N° 210. Dic 2011.
4. Organización Panamericana de la Salud. Programa Regional de Dengue. Situación de Dengue en Centro América y República Dominicana. 15 de julio de 2013.
5. Morice A, Marín R, Avila M. Análisis de los grandes problemas predominantes de Salud Pública en Costa Rica. El dengue en Costa Rica: evolución histórica, situación actual y desafíos. Capítulo 10:197-217.
6. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Boletín INCIENSA 2013; 25(1):16-17.
7. Carroll D, Toovey S, Gompel A. Dengue fever and pregnancy- A review and comment. Trav Med and Inf Dis 2007; 5:183-188.
8. Acosta G, Acosta J, Bitar A, Carmona R. and Cervantes A. Manejo del dengue hemorrágico durante el embarazo y presentación de dos casos. Rev colombiana de Obstetricia y Ginecología. Vol 52:1. 2001.
9. Pizarro D. Dengue, dengue hemorrágico. Acta Pediátr Costarric 2009; 21(1).

10. Pouliot S, Sawyer H, Xiong X, Harvile E, Paz V, Tomashek K. Maternal dengue and pregnancy outcomes: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65:107-118.
11. Fonseca C, Bayona M. Dengue en embarazadas u recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. *Rev Col Obst Gin* 2010; 61(1): 136-141.
12. Rodríguez I, Mier L, romero T, Schwartz I, Burke D, Cummings D. Potencial oppurtunities an perils of imperfect dengue vaccines. *Vaccine* 2014 32: 514-520
Bentsi-Enchill A. et al. Long term safety assessment of live attenuated tetravalent dengue vaccines: deliberationes from a WHO technical consultation. *Vaccine* 2013; 31: 2603-2609.

Tema IV

2.4.Fisiopatología de la Diabetes gestacional (Pathophysiology of gestacional diabetes)

2.4.1. Introducción

El metabolismo materno cambia substancialmente durante la gestación. El embarazo temprano puede ser visto como un estado anabólico en la madre con incremento de las reservas de grasa, y pequeños incrementos en la sensibilidad de la insulina. Este almacenamiento de nutrientes en el embarazo temprano sirve para satisfacer las demandas maternas y feto-placentarias de la gestación tardía y la lactancia. Por el contrario, el final del embarazo es mejor caracterizado como un estado catabólico con disminución en la sensibilidad a la insulina (aumento de resistencia a la insulina).

El incremento en la resistencia a la insulina resulta en aumento de las concentraciones de glucosa y ácidos grasos, permitiendo una disponibilidad mayor de sustrato para el crecimiento fetal. Este fenómeno se acompaña de hiperinsulinemia por una adaptación de los islotes de Langerhans a una demanda mayor de insulina. Esta adaptación es caracterizada por un incremento de la biosíntesis de la insulina, una mayor secreción de insulina estimulada por hiperglicemia, y un incremento en la masa de células beta (B). Sólo en pocas mujeres, la masa de células B y su función fallan para adaptarse a las demandas metabólicas del embarazo, y es entonces, cuando estos cambios fisiológicos durante la gestación resultan en deterioro de la tolerancia a la glucosa con lo cual se desarrolla la diabetes mellitus gestacional (DMG).

Esta fisiopatología subyacente, presente en la mayoría de los casos, es similar a la observada en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2): una secreción inadecuada a la insulina y una disminución significativa en la sensibilidad a la insulina conforme avanza el embarazo. Sólo cerca del 10% de las mujeres diagnosticadas con DMG tienen un origen autoinmune similar al encontrado en DMT1 con anticuerpos detectables anti islotes pancreáticos o contra antígenos específicos de las células B del páncreas (tal como descarboxilasa del ácido glutámico, GAD). Otras pacientes diagnosticadas con DMG tienen variantes genéticas que han sido identificadas como causas de diabetes en la

población general, incluyendo patrones de herencia maternos o mitocondriales, y otros autosómicos dominantes (MODY). En conjunto, estas formas monogénicas representan menos del 10 % de los casos de DMG (1).

La diabetes gestacional es una condición en la cual la mujer sin diagnóstico previo de diabetes exhibe altos niveles de glucosa en sangre durante el embarazo. La incidencia de la DMG difiere entre las poblaciones étnicas, con más altas tasas en afroamericanos, hispanos, indios americanos, y mujeres asiáticas. Se estima que del 3 al 25% de la población de mujeres embarazadas será diagnosticado con DMG dependiendo de la población estudiada y las pruebas diagnósticas usadas.

En Estados Unidos complica el 7% de todos los embarazos (2, 3). La frecuencia de la DMG varía en proporción directa con la prevalencia de la DM2 en la población, y las mujeres que desarrollan DMG tienen más alto riesgo de desarrollo de DM2 más tarde en la vida. Estas observaciones son importantes porque vinculan ambas situaciones patológicas, que pueden originarse de mecanismos fisiopatológicos comunes (4, 5).

El reconocimiento de la DMG es importante pues la terapia puede reducir las complicaciones del embarazo y potencialmente reducir las secuelas a largo plazo en la descendencia (3,4). A pesar de que la mayoría de las mujeres con DMG recupera una tolerancia normal a la glucosa inmediatamente después del parto, cerca del 50% desarrollarán DM2 a los 5 años, y el 70 % a los 10 años (1,5).

2.4.2. Cambios metabólicos en el embarazo

a. Metabolismo de la glucosa

El metabolismo basal y pos prandial de la glucosa en la mujer embarazada con tolerancia normal a la glucosa, muestra alteraciones progresivas significativas tan temprano como el final del primer trimestre como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Cambios en el metabolismo de la glucosa en el embarazo

	Embarazo temprano	Final del embarazo
Metabolismo basal		
Glucosa en ayunas	No cambia	Disminuye
Insulina en ayunas	No cambia	Incrementa (1.65x)
Metabolismo hepático		
Producción glucosa hepática basal	No cambia	Incrementa (1.3x)
Sensibilidad hepática a la insulina		Disminuye
Supresión glucosa	Disminuye	Disminuye
Metabolismo de la insulina		
Secreción de insulina	Incrementa	Incrementa (3x)
Sensibilidad a la insulina	Disminuye	Disminuye

b. Metabolismo basal

En la mujer no embarazada, el hígado es la fuente predominante de producción neta endógena de glucosa. La concentración de glucosa en ayunas es aproximadamente de 90mg/dl, y las tasas de producción y utilización de la glucosa son aproximadamente iguales. Defectos en la producción o en la utilización resultarían en cambios en la glicemia en ayunas.

En el embarazo, la glucosa en ayunas disminuye progresivamente conforme avanza el embarazo. El mecanismo es complejo y del todo no bien entendido, pero los factores contribuyentes incluyen:

- Efectos dilucionales por incremento del volumen plasmático desde la gestación temprana

- Utilización incrementada ya sea por la unidad feto placentaria al final del embarazo, y la captación materna incrementada secundaria al aumento de la función de las células beta pancreáticas
- Producción inadecuada por la limitación de la producción de glucosa hepática en relación con las concentraciones de la glucosa circulante.

Esta disminución de la glucosa en ayunas existe a pesar de que la producción hepática de la glucosa está aumentada, aún en presencia de un aumento de la insulina en ayunas. La producción de glucosa hepática, la cual es normalmente suprimida por la insulina, aumenta a pesar del incremento de la insulina en ayunas, pues existe una disminución de la sensibilidad a la insulina por parte del hígado materno, que resulta en una supresión menor de la producción hepática de glucosa. La embarazada obesa con tolerancia normal a la glucosa, presenta una mayor disminución en la sensibilidad hepática a la insulina.

d. Metabolismo basal en la DMG

La mujer con DMG presenta concentraciones de glucosa en ayuno más altas que los umbrales superiores de glucosa en la embarazada con tolerancia normal a la glucosa, a pesar de que:

- La producción de glucosa basal hepática no es diferente de la de las mujeres sin DMG.
- La insulina en ayunas incrementa en las mujeres con DMG, y aún más en las obesas, cuando se les compara con mujeres sin DMG.

Este incremento de las concentraciones circulantes de la glucosa se explica por un desbalance entre los requerimientos de insulina tisular para la regulación de la glucosa, y la incapacidad de las células B para satisfacer estas requerimientos (1, 6).

e. Sensibilidad a la insulina en el embarazo normal

En la gestación temprana hay una disminución del 10% en la sensibilidad a la insulina en la mujer delgada, y por el contrario, un incremento del 15% en la obesa. Este relativo incremento en la sensibilidad a la insulina podría explicar la disminución en los requerimientos de insulina durante la gestación temprana que experimentan algunas mujeres obesas que usaban insulina antes de la concepción (6).

Al final del embarazo, la sensibilidad a la insulina periférica disminuye en un rango de 33 a 78%. (6).

f. Sensibilidad a la insulina en la DMG

Hay un incremento en la sensibilidad a la insulina del 15 al 20% durante el embarazo temprano (12 a 14 semanas), particularmente en las mujeres con más baja sensibilidad a la insulina antes de la concepción, e inversamente correlacionado con los cambios en la ganancia de peso materna.

En la gestación tardía existe una disminución adicional del 40% en la sensibilidad a la insulina en comparación con el embarazo normal.

g. Mecanismo de resistencia a la insulina en el embarazo

Los factores fisiológicos responsables de la disminución de la sensibilidad a la insulina o resistencia a la misma durante el embarazo no son conocidos con certeza, pero son parcialmente relacionados con los efectos metabólicos de varias hormonas y citoquinas placentarias que están elevadas en la circulación materna durante el embarazo. En el posparto hay una mejoría de la sensibilidad a la insulina concomitantemente con la disminución en la concentración sérica de estas hormonas y citoquinas. Hormonas potencialmente vinculadas con la resistencia a la insulina incluyen el lactógeno placentario humano (hLP), progesterona, prolactina y cortisol (3). Entre las citoquinas asociadas a resistencia a la insulina están el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) y la

leptina. El FNT-a, dentro del grupo de la leptina, cortisol, hLP, gonadotropina coriónica humana, estradiol, progesterona y prolactina, ha sido el único predictor significativo del cambio de la sensibilidad de la insulina desde el estado pregrávido hacia la gestación tardía (3, 7, 8).

Estudios prospectivos recientes han implicado el papel de la adiponectina derivada de los adipocitos y otros factores secretados conocidos de forma colectiva como “adipoquinas”, que incluyen el ya mencionado FNT-a, leptina, interleucina-6, resistina, entre otros, como factores mediadores en la resistencia a la insulina (7).

La evidencia que avala el impacto de estas hormonas en la acción de la insulina incluye (6):

- El paralelismo entre el patrón de resistencia a la insulina durante el embarazo, y el simultáneo crecimiento de la unidad feto-placentaria acompañado del incremento de las concentraciones de las hormonas placentarias
- La administración de hLP, progesterona o glucocorticoides a no embarazadas induce cambios metabólicos (hiperinsulinemia sin hipoglicemia) que son consistentes con oposición a la acción de la insulina.
- In vitro, la exposición de las células blancas de la insulina, tales como los adipocitos, a las hormonas del embarazo resulta en deterioro de la captación de la glucosa mediada por insulina.

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) está asociado con disminución de la sensibilidad a la insulina en varias condiciones que incluyen obesidad, edad y sepsis. La fuente del incremento del FNT-a es probablemente de origen placentario con base en el modelo in vitro de cotiledón placentario humano, donde el 94% del FNT-a fue liberado a la circulación materna, y solo el 6% hacia la circulación fetal.

Varios mecanismos median esta disminución de la sensibilidad a la insulina asociada al FNT-a (6, 8):

- Estudios in vitro han demostrado que el FNT-a inhibe la señalización del receptor de insulina en los adipocitos cultivados y las células del músculo esquelético.

- Activa una vía que incrementa las esfingomielinasas y las ceramidas, lo cual interfiere con la autofosforilación del receptor de la insulina.
- Promueve la fosforilación de la serina del sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS-1), lo cual perjudica su asociación con el receptor de insulina.

En relación con las dos acciones anteriores, ocurre disminución la fosforilación de la tirosina del receptor de la insulina y del IRS- 1 en las células del músculo esquelético en la gestación tardía, y por el contrario, aumenta la fosforilación de la serina en ambas proteínas, lo cual altera la cascada de señalización de la insulina y resulta en la disminución observada de la sensibilidad a la insulina.

Estos defectos celulares de la cascada de señalización de la insulina en el músculo esquelético, principal efector de la captación de glucosa mediada por insulina, y en el tejido adiposo, son reconocidos por desempeñar un importante rol en la resistencia a la insulina durante el embarazo, pero los mecanismos que resultan en la disminución de la sensibilidad a la insulina en el hígado no están bien caracterizados. El incremento materno de los ácidos libres ciertamente puede jugar un rol importante a este nivel (6).

h. Resistencia a la insulina en la DMG

Sumados a los cambios pos-receptor en la señalización de la insulina que ocurren en el embarazo normal, los estudios en músculo esquelético humano y tejido adiposo, muestran defectos adicionales en la señalización de la insulina en la mujer con DMG. Además de la regulación negativa de IRS-1 y la habilidad disminuida de la insulina para inducir el movimiento de los GLUT-4 a la membrana celular, la mujer con DMG tiene una disminución en la habilidad de la subunidad B del receptor de la insulina para sufrir la fosforilación de la tirosina.

Este defecto no es encontrado en la embarazada y en la no embarazada con tolerancia normal a la glucosa, y resulta en una disminución del 25% de actividad transportadora. Adicionalmente, la mujer con DMG tiene aumentada la glicoproteína-1 (PC-1) de la membrana plasmática celular, un inhibidor de la actividad IRTK, en comparación con la

mujer embarazada y la no embarazada del grupo control. El incremento en la PC-1 sugiere una fosforilación excesiva de los residuos serina/treonina en los receptores de insulina del músculo esquelético, lo que contribuye con la disminución de la actividad de la IRTK y la disminución de la sensibilidad a la insulina. El FNT-a actúa como una serina/treonina kinasa para inhibir el IRS-1 y la fosforilación de la tirosina del receptor de la insulina (1,6, 7).

La adiponectina, es una hormona proteica, similar al colágeno, secretada por los adipocitos y la placenta. Es abundante en la circulación humana con niveles plasmáticos en microgramos por mililitro, siendo responsable del 0.01% del total de proteínas plasmáticas (8).

Tiene efectos sensibilizantes a la insulina (2, 7, 8):

- En ratones lipo-atróficos, la administración de una dosis fisiológica de adiponectina recombinante aminoró significativamente la resistencia a la insulina.
- Ejerce un efecto indirecto sensibilizante a la insulina al disminuir el contenido tisular de triglicéridos. Es bien conocido que los triglicéridos tisulares interfieren con la activación estimulada por la insulina de la PI-3K, y subsecuentemente con translocación del transportador de glucosa GLUT-4 y la captación de la glucosa, llevando a resistencia a la insulina. En el músculo esquelético, la adiponectina incrementa la expresión de moléculas involucradas en el transporte de ácidos grasos tal como CD36, en la combustión de ácidos grasos tal como la acil coenzima A oxidasa, y en la disipación de energía como la proteína 2 desacoplante. Estos cambios disminuyen el contenido de TG tisular en músculo esquelético tanto en animales como en humanos. Entonces, la disminución del contenido de TG tisular en el músculo puede mejorar la transducción de la señalización de la insulina.
- Un incremento agudo en los niveles circulantes de adiponectina desencadena una disminución transitoria en los niveles de glucosa basal mediante la inhibición de la expresión de enzimas de la gluconeogénesis hepática y de la tasa de producción de glucosa endógena.

- En el metabolismo de lípidos, activa la AMP-kinasa y el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- α) en el hígado y el músculo, de forma que estimula la oxidación de ácidos grasos y disminuye el contenido tisular de TG en el músculo e hígado, puede mejorar la transducción de la señalización de la insulina.
- Incrementa la fosforilación de la tirosina del receptor de la insulina.

La concentración de adiponectina se correlaciona inversamente con el índice de masa corporal (IMC), de forma que es más baja en obesos que en sujetos delgados.

En la mujer embarazada hay una disminución en adiponectina, la cual está asociada con el incremento de la resistencia a la insulina en el tercer trimestre, y una disminución adicional en la mujer con DMG comparada con la embarazada con tolerancia normal a la glucosa. El nivel bajo de adiponectina en el embarazo normal y en DMG podría ser por el efecto de supresión en la transcripción de la adiponectina en los adipocitos ejercida por el FNT- α y otros factores inflamatorios.

i. Secreción de insulina en el embarazo normal

Hay un incremento progresivo en el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa intravenosa conforme avanza la gestación.

La respuesta normal de las células B frente a la resistencia de insulina durante el embarazo es la de incrementar la secreción de insulina para minimizar el impacto de la resistencia en los niveles circulantes de glucosa y mantenerlos en límites normales. Dado que la secreción de la insulina ha incrementado un 50% a inicios del segundo trimestre antes de que empiece a manifestarse la resistencia a la insulina del embarazo, el ambiente hormonal del embarazo debe ejercer un efecto primario para aumentar la secreción de insulina independiente de la resistencia a la insulina.

Los mecanismos que permiten el aumento de la secreción de la insulina en el embarazo, tanto primario y para compensación de la resistencia a la insulina, no son completamente conocidos. La hiperplasia de los islotes pancreáticos puede contribuir al patrón de

incremento de las concentraciones de insulina en ayunas a pesar de las concentraciones normales o bajas de glucosa en ayunas. Sin embargo, el incremento de 2 a 3 veces en la respuesta de las células B por arriba de los niveles de la mujer no embarazada, no puede ser explicado del todo por el incremento de la masa de células B, que es sólo de un 10 a 15% (6).

j. Secreción de insulina en la DMG

La mayoría de los casos de DMG resultan de la secreción inadecuada de insulina que se origina en la mujer con resistencia a la insulina crónica, hecho que la relaciona con la DMG2. Los defectos en las células B en la DMG podrían reflejar el espectro de defectos de las células B que conducen a diabetes en no embarazadas.

Pocos estudios se han focalizado en los subtipos específicos de DMG, de forma que la información acerca de la etiología de la secreción inadecuada de la insulina es escasa. En mujeres con marcadores circulantes de autoinmunidad pancreática, la pobre secreción de insulina es probablemente el resultado de la destrucción de células B. Por otro lado, en mujeres con marcadores genéticos para diabetes autosómica dominante o heredada por vía materna, la secreción pobre de insulina parece reflejar anomalías de la función de las células B que han sido descritas en asociación con esas enfermedades fuera del embarazo (1).

Virtualmente todos los estudios de mujeres con DMG revelan una función de las células B que está disminuida 30 a 70% en relación con la mujer que mantiene una tolerancia normal a la glucosa durante el embarazo. También demuestran una resistencia crónica a la insulina en la mujer con DMG, de forma que la mayoría de la disfunción de las células B ocurre en un escenario de resistencia a la insulina (1,6).

La mujer con DMG presenta un patrón de cambio en la sensibilidad a la insulina muy similar a los controles:

- Ligero incremento en la gestación temprana
- Una gran caída en la gestación tardía

La función de sus células B, evaluada como una secreción aguda de insulina en respuesta a glucosa intravenosa (la mujer con DMG incrementa su secreción de insulina durante el embarazo igual que lo hace la embarazada con tolerancia normal a la glucosa, pero no con la misma extensión), presenta un patrón que es similar a los controles (1,6):

- Ligero incremento en la gestación temprana
- Incremento adicional en la gestación tardía cuando la sensibilidad a la insulina cae, pero globalmente la secreción de insulina es menor en relación con la disminución de la sensibilidad a la insulina.

Una menor secreción de insulina en la mujer con DMG a pesar de la alta resistencia a insulina, significa que el defecto de las células B es aún mayor del que puede percibirse con niveles de insulina únicamente. El cálculo del defecto relativo de la compensación de las células B ante la resistencia a la insulina entre las mujeres con DMG y los controles, revela un defecto similar -41% durante el embarazo y 50% después del embarazo. Esto pone de manifiesto que la DMG representa la detección durante el embarazo de anomalías metabólicas crónicas que anteceden al embarazo, pero que son detectadas cuando el embarazo conduce a la primera evaluación de la tolerancia a la glucosa en una mujer joven aparentemente saludable.

La resistencia crónica a la insulina causa o empeora la disfunción de las células B, posiblemente a través del agotamiento de las células B, que se manifiesta como DMG o subsecuente DMT2. En general, la resistencia a la insulina provee el estrés necesario para iniciar o incrementar una pérdida progresiva de la función de las células B en individuos susceptibles.

2.4.3. Relaciones de la epigenética con la diabetes mellitus gestacional

La resistencia a la insulina, la DMT2, y la DMG son condiciones patológicas que están asociadas con fuertes interacciones entre la susceptibilidad genética (usualmente contribución poligénica) con influencias ambientales a través del tiempo, tales como estilos de vida e influencias sociales (sobrealimentación, sedentarismo y obesidad) y

medio ambiente fetal (estudios epidemiológicos sugieren que el ambiente perinatal puede predisponer a la descendencia humana a desarrollar obesidad y DMT2).

En esta compleja interacción entre los genes y el ambiente está implicado el rol de factores epigenéticos. Estas interacciones pueden provocar la activación y/o desactivación de genes por mecanismos epigenéticos que permiten la adaptación a varias situaciones ambientales (4).

Varios factores de riesgo están asociados con el desarrollo de la DMG. El más común es la obesidad ($IMC >30\text{kg}/\text{m}^2$) (4). Otros factores importantes son: ser miembro de un grupo étnico con alta tasa de DMT2, síndrome de poliquistosis ovárica, hipertensión esencial o hipertensión relacionada con el embarazo, fuerte historia familiar de diabetes en familiares de primer grado, e historia de DMG en un embarazo previo. Sin embargo, ningún factor de riesgo es identificable en cerca del 50% de los pacientes con DMG.

Los últimos estudios del genoma ampliado han identificado un número de variantes genéticas que pueden explicar algunas de las discrepancias inter-individuales en la susceptibilidad a la diabetes, y diferentes genes han sido asociados con DMG y DMT2. Las moléculas MHC clase II HLA DR3 y DR4 no han sido relacionadas con DMG, pero hay evidencia de asociación de los genes PPARG, KCNJ11, TCF2/HNF1B y WFS1 o HNF4A (relacionado con la disfunción secretoria de las células B pancreáticas) y DMG (4).

El meta-análisis que se publicó en septiembre del 2012, demostró la relación existente entre las variantes genéticas comunes en la DMT2 y la DMG, pues encontró una asociación significativa entre la DMG y 8 polimorfismos genéticos dentro o cercanos a 5 genes involucrados en la disfunción de las células B: IGF2BP2, MTNR1B, CDKAL1, KNCJ11, KCNQ1; al gen TCF7L2 involucrado en la resistencia a la insulina, y al gen GCK (involucrado en la utilización de la glucosa). Sin embargo, no encontró asociación con el gen PPARG, el cual si está involucrado en la resistencia a la insulina en la DMT2 (5)

2.4.4. Regulación epigenética

La epigenética es la ciencia que estudia los cambios en la actividad génica que suceden sin un cambio en la secuencia de nucleótidos. Las modificaciones epigenéticas son transmitidas de una generación de células a la próxima (herencia mitótica), y puede también ser transmitida entre generaciones de organismos (herencia meiótica). Las modificaciones epigenéticas pueden ser inducidas por la incidencia de factores ambientales que afectan los sistemas biológicos, convirtiéndose en importantes mecanismos patogénicos en enfermedades multifactoriales complejas.

Las modificaciones epigenéticas incluyen metilación del ADN, modificación de histonas (proteínas que rodean el ADN), y aquellas modificaciones en la maquinaria del micro ARN. Estos mecanismos explican como las células con información genómica idéntica, pueden diferenciarse en distintos tipos celulares con fenotipos distintos.

Por ejemplo, los residuos de citosina presentes en los dinucleótidos citosina-guanina (CG) de promotores de genes son blanco de metilación de ADN, y esta metilación está asociada con la transcripción silenciosa de estos genes. Este silenciamiento ocurre cuando a estos dinucleótidos CGs metilados (ej MeCP2) se les une el factor supresor de la transcripción, o las proteínas de reclutamiento específicas, que ligan diacetiltransferasas de histonas o corepresores.

Las terminales NH-2 de las histonas pueden sufrir modificaciones enzimáticas tales como acetilación, metilación y fosforilación entre otras, las cuales determinarán la accesibilidad del ADN para la transcripción, replicación, recombinación y organización cromosómica.

En la patogénesis de la DMT2, el daño de las células B usualmente se origina como resultado de una combinación de susceptibilidad genética y daño adquirido. Numerosos genes han sido asociados con disfunción de las células de los islotes en la DMT2, incluyendo los que codifican para la transcripción de factores, proteínas del metabolismo de la glucosa y moléculas de las vías de señalización de la insulina.

El Pdx- 1 es un factor de transcripción pancreático que regula el desarrollo del páncreas y la diferenciación de las células B. La reducción del Pdx-1 en modelos animales y humanos

causa DMT2, mientras que las mutaciones en este gen causan la forma monogénica de diabetes (MODY).

El silenciamiento de Pdx-1 por mecanismos epigenéticos, ha sido asociado con la restricción de crecimiento intrauterino, el deterioro de la función de las células B, y la DMT2 (4).

El estrés oxidativo incrementado (ROS) que se encuentra en obesas y DMT2, provoca una menor transcripción del gen de la insulina al disminuir el Pdx-1. Los mecanismos por los cuales el ROS reduce la masa de células B y su función no son bien entendidos, pero el ROS pueden alterar la metilación del ADN. Los cambios en los patrones de metilación del ADN afectan la expresión de distintos genes. Las histonas son muy susceptibles al ROS por tener abundantes residuos de lisina.

La expresión del GLUT-4 es regulada por la interacción de la transcripción del factor MEF2 (factor 2 agrandador del miocito) con HDAC5 (diacetilasa 5 de histonas), pues la diacetilación de las terminaciones de la histona en el GLUT-4 resultan en una estructura de la cromatina condensada, y subsecuente reducción de la expresión del GLUT-4, con lo cual se ve reducido el transporte de glucosa intracelular mediado por insulina (4).

Bibliografía

1. Buchanan T and Xiang A. Gestacional diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 2005.115(3):485-491.
2. Harlev A and Wiznitzer A. New insights on glucose pathophysiology in gestacional diabetes and insuline resistance. *Curr Diab Rep.* 2010(10): 242-247.
3. Singh S and Rastogi A. Gestacional diabetes mellitus. Elsevier, *Diabetes & Metabolic Syndrome: clinical Research & reviews.* 2008(2): 227-234
4. Fernández J, Rodríguez S, Menéndez E and Fraga M. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both. *Obst Gyn Int.* Article Id 6051632010

5. Mao H, Li Q, Gao S. (2012)Meta-analysis of the relationship between common Tipe 2 Diabetes risk gene variants with Gestacional Diabetes Mellitus PloS ONE 7(9):e 45882
6. Gabbe S. Diabetes mellitus in pregnancy. Clin Obs Gyn. 2007; 50 (4):938-948.
7. Barbour L et al. Celular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care. 2007; 30(2): 111- 119.
8. Mohammed Chyad Al-Noaemi and Mohammed Helmy Faris Shalayel (2011). Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future, Gestational Diabetes, Prof. Miroslav Radenkovic (Ed.), ISBN: 978-953-307-581-5, InTech, DOI: 10.5772/24315. Available from: <http://www.intechopen.com/books/gestational-diabetes/pathophysiology-of-gestational-diabetes-mellitus-the-past-the-present-and-the-future>
9. Evensen, Ann. Update on Gestacional Diabetes Mellitus. Prim Care Clin Office Pract. 2012; 39: 83-94
10. Moore T, Hauguel de Mouzon S, Catalano P . Diabetes in Pregnancy.

Tema V

2.5.Ultrasonido pélvico. Anatomía básica y hemodinamia pélvica

2.5.1. Ultrasonido pélvico

La exploración convencional de la pelvis femenina está constituida por una aproximación tradicional transvesical/ transabdominal (ETA) combinada con la ecografía transvaginal (ETV) y, en algunos casos, con una exploración transvaginal con Doppler de flujo en color (ETVDFC). La ETV de alta resolución se viene utilizando de manera habitual desde mediados de la década de 1980, y su aceptación como parte integral de las exploraciones ginecológicas y obstétricas precoces ha ido creciendo desde entonces.

La ETA se realiza a través de la vejiga llena y facilita un campo de visión más amplio que la aproximación transvaginal. La aproximación transvesical proporciona una mejor visualización de las estructuras superficiales y de estructuras alejadas de la vagina que la aproximación transvaginal. Mediante la ETA, la visualización de los órganos pélvicos está limitada por el hábito de la paciente debido a la atenuación sónica de la pared abdominal anterior, el tejido subcutáneo y la grasa preperitoneal interpuestos, así como la grasa en el mesenterio y el omento. Como resultado de esta atenuación y de la distancia al área de interés que hay desde la pared abdominal anterior, muchas veces no se pueden utilizar transductores de alta frecuencia ni beneficiarse de su potenciada resolución axial y lateral inherente. Las diferencias en la atenuación de sonido entre las pacientes obligan a utilizar diferentes transductores y diferentes frecuencias de transductor en las sondas de banda ancha multifrecuencia. Por su parte, la ETV elimina la atenuación por los tejidos y permite colocar una sonda de alta frecuencia próxima a “órganos diana”, de forma que muestra detalles anatómicos del útero, los ovarios y los anexos que no pueden observarse mediante la ETA.

2.5.2. Ecografía transvaginal

Como la ETV consigue información diagnóstica que no se puede obtener mediante ETA, hay que incorporar la ETV a la exploración en todas aquellas situaciones en las que aporte

información diagnóstica clínica útil adicional. Entre las indicaciones de la ETV se incluyen:

- Ecografía ginecológica
- Ecografía obstétrica precoz en el primer trimestre
- Aplicaciones obstétricas tardías en la gestación, cuando resulta necesaria una visualización potenciada de las estructuras adyacentes al cuello uterino en base a los hallazgos de la ETA, que incluyen placenta previa, la evaluación de la columna lumbosacra fetal en fetos de nalgas, la evaluación del contenido intracraneal fetal en fetos en cefálica y la evaluación de la región nucal fetal antes de la semana 14 de gestación
- Sospecha de embarazo ectópico
- Pacientes con sospecha de patología abdominal inferior en las que no se ha podido realizar el diagnóstico por ETA (por ej. sospecha de diverticulitis)
- Monitorización de folículos
- Monitorización para técnicas de reproducción asistida

Por lo general, se realiza en primer lugar la ETA, y una vez que la paciente haya vaciado la vejiga se lleva a cabo la ETV. En pacientes con una cantidad de líquido libre intraperitoneal significativa demostrada por ETV, se examinan el espacio hepatorenal (saco de Morrison) y las correderas parietocólicas mediante ETA para una estimación volumétrica del líquido libre. A las pacientes que están siendo evaluadas de forma seriada para exploraciones concretas dirigidas, como la monitorización de folículos, se las suele examinar únicamente mediante ETV.

Existen claras situaciones en las que la ETV no puede o no debe llevarse a cabo. Las contraindicaciones incluyen:

- Pacientes premenárquicas o vírgenes
- Cualquier paciente que no desee que se le realice una ecografía vaginal.

Las pacientes con un introito o vagina estrechos pueden sentir molestias en el momento de la colocación de la sonda, lo que debería poner fin inmediatamente a la parte transvaginal de la exploración.

a. Preparación de la paciente

No hay una preparación específica para la ETV, solo las siguientes consideraciones:

- La paciente debe orinar
- El ecografista de obtener la información clínica pertinente de la paciente antes de la exploración
- El ecografista debe explicar previamente el procedimiento y debe obtener el consentimiento antes de realizar la prueba
- Si el ecografista es masculino, deberá estar presente un miembro femenino del equipo clínico durante todo el estudio transvaginal
- Para salvaguardar la dignidad de la paciente se la cubre adecuadamente con una sábana y se la coloca en posición de decúbito supino con las rodillas dobladas y los pies planos sobre la mesa, con una separación entre ambos equivalente más o menos a la anchura de los hombros. La cabeza y los hombros se elevan ligeramente con una almohada y , si es posible, se coloca a la paciente en una posición de Trendelenburg invertido, de forma que el líquido libre intraperitoneal caiga por la gravedad al fondo de saco posterior. A veces no es posible angular anteriormente la sonda porque su mango choca con la cama. En estas circunstancias se puede colocar una cuña de espuma o unas toallas enrolladas bajo las caderas de la paciente. Si las estructuras anteriores quedan fuera del campo de visión, se pedirá a la paciente que flexione las caderas y que lleve sus rodillas hacia el pecho
- En el caso de que la ETV se esté utilizando como guía de un procedimiento invasivo, es mejor emplear la mesa de exploración con soportes para las piernas, de forma que se pueda mover libremente la sonda en todas las direcciones y que el ecografista se encuentre en una posición que le permita introducir y retirar instrumentos sin impedimentos.

b. Preparación de la sonda

La preparación de la sonda antes de la ETV debe tener en consideración los siguientes efectos adversos potenciales:

- Propagación de un proceso infeccioso
- Irritación química de la vagina
- Alergia al látex
- Efecto deletéreo del lubricante sobre la motilidad espermática

Para evitar la propagación de un proceso infeccioso hay que humedecer la sonda con desinfectante antes de su utilización, con un tiempo de inmersión que depende del tipo de desinfectante utilizado, luego se deberá enjuagar con agua o alcohol antes de cubrirla con un preservativo de látex, o una cobertura alternativa al látex si la paciente es alérgica. En la punta del preservativo deberá aplicarse una pequeña cantidad de gel acoplador antes de colocarlo sobre el cuerpo de la sonda.

El gel acoplador debe eliminar cualquier aire en el camino del haz. Si hay burbujas sobre la superficie del transductor hay que reajustar el preservativo. El paso final es la lubricación de la punta de la sonda para facilitar su introducción. Si se está realizando el procedimiento como parte de un estudio de infertilidad, se recomienda utilizar agua o suero salino como lubricante. El ecografista debe llevar guantes cuando prepara la sonda y lleva a cabo la exploración.

c. Técnica de exploración

Después de introducir la sonda en el introito, el operador debe vigilar la pantalla y monitorizar continuamente la posición de la sonda. Se sitúa la sonda en la vagina, realizando la exploración generalmente a través de la pared vaginal anterior, el fórnix vaginal anterior o los fórnicos laterales, pero no el fórnix posterior, pues solo se visualizará el intestino si el útero está en anteversión.

La orientación de la sonda se controla mediante la rotación y la angulación de la misma. Para conseguir una orientación adecuada se pueden llevar a cabo 3 maniobras básicas:

- Rotar la sonda de 0 a 90° sobre su eje longitudinal para obtener cualquier plano de exploración desde sagital a coronal

- Angular la sonda o apuntar con ella en cualquier dirección con el fin de dirigir el plano de sección
- Avanzar o retirar la sonda, lo cual moverá las vísceras pélvicas adyacentes y desplazará las asas intestinales, y permitirá que ciertas estructuras se coloquen en la zona focal del transductor o fuera de regiones con artefacto por proximidad del campo

Se realiza una exploración pélvica completa en tiempo real en dos planos ortogonales: desplazando lentamente el haz en el plano sagital desde la línea media, a través de ambos anexos, hacia ambas paredes pélvicas. Se rota entonces la sonda a un plano coronal y se desplaza el haz desde el cérvix al fondo uterino. Esta valoración establece rápidamente las posiciones relativas del útero y los ovarios e identifica cualquier masa evidente. Tras la valoración inicial se obtienen imágenes convencionales. Cualquier patología o variante de la normalidad debe ser evaluada, registrándose las imágenes correspondientes. El Doppler de flujo en color, el Doppler de potencia y el Doppler pulsado se suman a la exploración en función de la situación clínica y de la patología demostrada en imágenes en escala de grises.

Con la ecografía tridimensional es posible obtener un verdadero plano coronal del útero que muestre todo el canal endometrial en una proyección, que de otra forma, no se puede conseguir.

La visualización de los ovarios puede ser más difícil y a menudo requiere una angulación significativa de la sonda. Si el útero se encuentra antevertido, una técnica útil para la localización del ovario es obtener en primer lugar una imagen coronal del fondo uterino y después angular la sonda hacia fuera en dirección a los cuernos y al ligamento ancho. Se verá el ovario desplazando lentamente el haz en sentidos anterior y posterior. Si el ovario se encuentra en una posición elevada en la pelvis o si el útero presenta una anteversión muy marcada, la elevación o flexión de las caderas de la paciente puede ayudar a visualizar el ovario. Otra maniobra más habitual para el “ovario elevado” es aplicar lateralmente presión en la pared abdominal anterior mediante la flexión de los dedos, improntando sobre la pared y arrastrando el ovario móvil o una masa hacia abajo, dentro del campo de visión de la sonda transvaginal.

2.5.3. Pelvis verdadera y falsa

La pelvis arbitrariamente se divide en dos compartimentos estructuralmente continuos: la pelvis verdadera y la falsa. La división queda definida por el promontorio sacro y la línea terminal. La línea terminal es la línea arcuata del ilion, la línea iliopectínea y la parte superior del pubis. La pelvis falsa queda limitada por los rebordes de los huesos ilíacos, la base del sacro posteriormente y la pared abdominal anterior y lateralmente. La pelvis verdadera está limitada anteriormente por el pubis y las ramas pubianas, posteriormente por el sacro y el cóccix, lateralmente por la fusión de ilion e isquion e inferiormente por los músculos del suelo pélvico.

En ausencia de masas en una paciente no grávida, el útero, los ovarios y los anexos se sitúan en la pelvis verdadera. La vejiga y las asas del intestino delgado se sitúan por delante del útero y de las estructuras anexiales en la pelvis. A medida que se llena la vejiga, la cúpula de la vejiga se extiende hacia la pelvis falsa y desplaza las asas del intestino delgado proporcionando una ventana acústica para la ETA. Las sondas intracavitarias (transvaginal y transrectal) permiten visualizar las vísceras pélvicas desde el interior de la pelvis verdadera. La ecografía translabial visualiza la pelvis verdadera desde el suelo pélvico.

Entre los inconvenientes que presenta la ETV frente a la ETA se encuentran un campo de visión limitado y una incapacidad para explorar adecuadamente la pelvis falsa. La vejiga a repleción proporciona a la ETA una ventana para explorar la pelvis verdadera por el desplazamiento del intestino, pero también puede desplazar de manera involuntaria estructuras patológicas del interior de la pelvis falsa.

Cuando se emplea la ETV, con frecuencia se muestra líquido libre en el fondo de saco posterior en pacientes normales. La presencia de líquido en el fondo de saco anterior o en los recesos laterales de la pelvis, o una cantidad grande de líquido en el fondo de saco posterior sugiere una gran colección intraperitoneal de líquido. En estos casos se puede estimar el volumen de líquido mediante la evaluación del espacio hepatorenal (saco de Morrison).

a. Musculatura pélvica, planos faciales, inserciones ligamentosas

La fascia superficial o subcutánea tiene textura areolar y contiene cantidades variables de grasa. La fascia subcutánea se prolonga con la fascia superficial del muslo, los labios mayores y el periné.

Las paredes anterior y lateral de la pelvis falsa son los músculos anteriores y laterales de la pared abdominal. En la zona lateral, estos músculos incluyen los oblicuos externos e internos y el transverso abdominal, que es la capa muscular más interna. Los rectos abdominales anteriores son músculos pares paramedianos que están orientados longitudinalmente a cada lado de la línea alba. Se insertan en la parte superior del pubis. Las aponeurosis de los músculos oblicuos externo e interno y transverso abdominal se fusionan con la fascia de los rectos abdominales anteriores para formar la línea alba en la línea media. La anatomía de la vaina de los rectos es diferente por encima y por debajo de la línea arcuata. Por debajo de la misma, un hematoma en la vaina de los rectos puede extenderse a través de la línea media y desplazar la vejiga en sentido posterior. Sin embargo, por encima de ella, el hematoma puede quedar confinado y no cruzar la línea media. Sin una cuidadosa evaluación de la pared abdominal y del epicentro de la masa, un hematoma de la vaina de los rectos puede confundirse con una masa de origen pélvico.

El espacio de Retzius (igualmente conocido como el espacio prevesical o retropúbico) está situado entre la fascia transversalis y la fascia extraperitoneal. La fascia transversalis es una fina capa de tejido conectivo que separa el transverso abdominal de la fascia extraperitoneal. Por debajo del ombligo la fascia extraperitoneal presenta dos capas bien definidas. La fascia vesical umbilical es la más profunda de las dos y se prolonga con la fascia vesical. La fascia prevesical umbilical está situada entre las fascias transversalis y vesical umbilical y se fusiona con esta última.

También está fusionada con la fascia transversalis a lo largo de los ligamentos umbilicales mediales y en el ombligo. El espacio resultante entre la fascia transversalis y la fascia prevesical umbilical es el espacio de Retzius. Ecográficamente, las masas en el espacio de Retzius (habitualmente hematomas o abscesos) desplazan la vejiga en sentido posterior. El desplazamiento posterior de la vejiga es un rasgo característico de las masas del espacio

de Retzius, lo que permite diferenciarlo de masas pélvicas o abdominales, que desplazan la vejiga inferior y anteriormente.

Los músculos de la pelvis incluyen los del miembro inferior (psoas mayor, iliaco, piramidal, obturador interno) y los del diafragma pélvico (elevador del ano, coccígeo). El psoas mayor es un gran músculo triangular que se origina en las apófisis transversas y cuerpos vertebrales lumbares y en los discos desde T12 a L2. Desciende a través de la pelvis falsa por la pared pélvica lateral anteriormente y sale posterior al ligamento inguinal. Converge con el iliaco para formar un tendón que se inserta en el trocánter menor de fémur. El iliaco se origina en la cavidad de los dos tercios superiores de la fosa iliaca, la superficie ventral de los ligamentos sacroiliaco e iliolumbar y en el aspecto lateral de la parte superior del sacro.

En una ecografía transversal de la pelvis, al estar el transductor angulado en sentido inferior, se pueden ver los músculos psoas en una posición medial y ligeramente anterior a los músculos iliacos. En la pelvis falsa, las alas iliacas se identifican como estructuras lineales muy hiperecogénicas que producen sombra acústica posterior. Más inferiormente, dentro de la pelvis verdadera, el músculo psoas/iliaco se ve como un músculo hipoecogénico discretamente apartado: los dos músculos que los componen están separados por una línea hiperecogénica que representa la fascia interpuesta en continuidad con el tendón del psoas.

El músculo piramidal se origina en el sacro entre los agujeros sacros pélvicos y los de la superficie glútea del ilion. En una ecografía pélvica se identifica el piramidal en la parte posterior dentro de la pelvis hasta que atraviesa la escotadura ciática mayor para insertarse en el trocánter mayor del fémur. El músculo obturador interno se origina en la pared pélvica anterolateral que rodea el agujero obturador y atraviesa la escotadura ciática menor para insertarse en el trocánter mayor del fémur.

El diafragma pélvico está formado por los músculos elevador del ano y coccígeo. Se trata de la estructura más caudal de la cavidad pélvica y se puede identificar normalmente en una ETA cuando se angula el transductor en sentido inferior.

El cuerpo del periné está situado ente el ano y la vagina. Está formado por el rafe medio del elevador del ano y por el tendón central del periné, sobre el que convergen los músculos bulbocavernoso y transverso superficial del periné y el esfínter externo del ano. El cuerpo del periné aporta gran parte del soporte para el periné.

Los ligamentos anchos derecho e izquierdo son repliegues del peritoneo que se extienden desde los márgenes laterales del útero hasta las paredes pélvicas laterales y dividen la cavidad pélvica en los compartimentos anterior y posterior. El borde libre del ligamento ancho contiene la trompa de Falopio. Los ligamentos anchos pueden identificarse ecográficamente cuando quedan delimitados por líquido libre intraperitoneal, o si el útero se encuentra en retroversión.

El ovario está fijado a la capa posterior del ligamento ancho por reflexiones del peritoneo conocidas como el mesovario. El límite superior de la parte del ligamento ancho que contiene la trompa de Falopio se conoce como el mesosálpinx. El límite superior del ligamento ancho lateral al extremo fimbriado de la trompa de Falopio es el ligamento suspensorio del ovario, a través del cual discurren los vasos y nervios ováricos.

Los ligamentos redondos se originan en los cuernos del útero, anteriores a las trompas de Falopio en los ligamentos anchos, y se extienden antero lateralmente para discurrir por debajo del ligamento inguinal e insertarse en la fascia de los labios mayores.

Los ligamentos ováricos se originan a partir de los cuernos uterinos por detrás de las trompas uterinas y se fijan a la parte inferior de los ovarios. En ausencia de líquido libre no se identifican ecográficamente el mesovario, el mesosálpinx ni los ligamentos ováricos o redondos. No suele verse el ligamento suspensorio del ovario.

La base del borde lateral del ligamento ancho se prolonga con el tejido conjuntivo denso del suelo pélvico, que está unido a la porción supravaginal del cuello uterino. El borde medial más inferior del ligamento ancho está ampliamente unido al tejido conjuntivo adyacente al cérvix y se conoce como el parametrio. Los ligamentos uterosacros se extienden posterolateralmente desde el cérvix supravaginal, rodean al recto y se insertan en la fascia que cubre al sacro. Los ligamentos uterosacros forman los límites laterales del saco rectouterino.

2.5.4. Anatomía vascular

La arteria iliaca común discurre anterior y medial a los músculos psoas. La vena iliaca común derecha asciende posterior y después lateralmente a la arteria iliaca común derecha. La vena iliaca común izquierda asciende medial y después posteriormente a la arteria iliaca común izquierda. Las arterias ilíacas comunes se bifurcan para formar las arterias ilíacas internas y externas. Las arterias ilíacas externas nutren la mayor parte de los miembros inferiores. Las arterias ilíacas internas irrigan las vísceras pélvicas, las paredes de la pelvis, el periné y las regiones glúteas.

Las arterias ilíacas externas discurren a través de la pelvis falsa sin entrar en la pelvis verdadera. En estado de no gestación, el calibre de las arterias ilíacas externas es mayor que el de las arterias ilíacas internas. Las arterias ilíacas externas avanzan adyacentes al borde medial del psoas y salen de la pelvis a través de los canales femorales a nivel de los ligamentos inguinales. La vena iliaca externa derecha asciende medial y después posterior a la arteria iliaca externa derecha. La vena iliaca externa izquierda se encuentra medial a la arteria iliaca externa izquierda.

Las arterias ilíacas internas se originan en la bifurcación de las arterias ilíacas comunes a nivel del disco L5-S1, inmediatamente por delante de las articulaciones sacroilíacas, y se dirigen unos 4 cm en sentido posterior hacia el borde superior del agujero ciático mayor. Las arterias ilíacas internas se dividen entonces en troncos anterior y posterior, que atraviesan posteriormente los agujeros ciáticos mayores. La división anterior se divide en las siguientes ramas:

- Umbilical
- Vesical superior
- Vesical inferior
- Uterina
- Vaginal
- Rectal media
- Obturatriz
- Pudenda interna

- Glútea inferior

La división posterior se divide en iliolumbar, sacra lateral y glútea superior. Un flujo de alta velocidad y elevada resistencia es la señal Doppler característica de las arterias ilíacas interna y externa. Por delante de las arterias ilíacas internas se encuentran los uréteres, los ovarios, y los extremos fimbriados de las trompas de Falopio. Las venas ilíacas internas se encuentran posteriores a sus respectivas arterias.

En pacientes del grupo en edad reproductiva, la ETV con Doppler de flujo en color puede mostrar las arterias ilíacas internas en el 99% de las pacientes y las arterias ilíacas externas en el 95% de la misma.

La arteria uterina avanza medial al cérvix sobre el elevador del ano. A unos 2 cm del cérvix cruza superior y anterior al uréter. La arteria uterina asciende, con un curso tortuoso, lateral al útero en el ligamento ancho hacia la unión entre las trompas de Falopio y el útero. Desde el cuerno uterino, la arteria uterina se dirige lateralmente para alcanzar el hilio del ovario, y termina uniéndose con la arteria ovárica.

La arteria uterina irriga el cuello uterino. Ramas de la rama cervical de la arteria uterina se anastomosan con ramas de la arteria vaginal para formar las arterias ácigos de la vagina, una de las cuales es anterior, y la otra es posterior a la vagina. A medida que ascienden laterales al útero, dan lugar a múltiples ramas que perforan la pared uterina y se dividen en las arterias arcuatas anterior y posterior, que se anastomosan extensamente entre sí cruzando la línea media, entre las capas media y externa del miometrio.

Las arterias radiales se originan como múltiples ramas de las arterias arcuatas y se dirigen centralmente para nutrir la rica red capilar de las capas más profundas del miometrio y del endometrio. Antes de penetrar en el endometrio, las arterias radiales dan lugar a las arterias rectas y espirales del endometrio. Las arterias rectas nutren la capa basal del endometrio. Las arterias espirales musculares irrigan los dos tercios superficiales del endometrio y se alargan y se hacen más tortuosas en la fase secretora del ciclo menstrual.

La visualización ecográfica de las estructuras vasculares pélvicas mediante ETA y ETVDFC depende de la sensibilidad del equipo. Los índices de resistencia (IR) y de pulsatilidad (IP) se utilizan normalmente como índices Doppler de la resistencia vascular.

Con el Doppler de flujo en color (ETA o ETV) es posible identificar las arterias uterinas laterales al cuello uterino a nivel de la unión cervicocorporal en casi todas las pacientes posmenopáusicas. El espectro Doppler pulsado de la arteria uterina muestra un flujo de velocidad moderada- elevada/alta resistencia. El IR de las arterias uterinas varía, posiblemente en parte, debido al incremento del flujo uterino asociado con los estrógenos. Las mujeres posmenopáusicas presentan un IR significativamente más elevado (0.89) que las mujeres en edad reproductiva (0.86), y este aumenta con los años tras la menopausia.

En las pacientes del grupo en edad reproductiva, el IR es estadísticamente más elevado en la fase proliferativa del ciclo menstrual (0.88) que en la fase lútea (0.84), el IR disminuye 1 o 2 días antes de la ovulación. En general, no existen diferencias significativas en el IR entre las arterias uterinas izquierda y derecha, con independencia del lado de la ovulación. El IR de la arteria uterina disminuye significativamente durante el embarazo.

En las arterias radiales, la velocidad pico sistólica media del flujo es de unos 23 cm/segundo con un IR medio de 0,74 en la fase folicular, que cae a 0.68 durante la fase lútea. La visualización de las arterias radiales se hace paulatinamente más difícil con el paso de los años tras la menopausia. En general, la visualización del flujo sanguíneo endometrial (arteria espiral) es posible en el periodo periovulatorio, hacia el día 8 del ciclo menstrual. Con la ETVDFC se pueden visualizar las arterias espirales en la zona funcional del endometrio durante este periodo. El IR de las arterias espirales disminuye desde aproximadamente 0.64 en la fase folicular hasta 0,50 en la fase lútea. En la menopausia el IR medio en las arterias espirales aumenta a 0.72.

Los canales venosos uterinos siguen un curso similar al de las arterias arcuatas, situándose circunferencialmente dentro del miometrio. El plexo venoso es mayor que los canales arteriales asociados y a menudo es identificado ecográficamente tanto con aproximaciones transabdominales como transvaginales.

Las arterias ováricas se originan en la cara lateral de la aorta a un nivel ligeramente inferior al de las arterias renales. En el borde pélvico se cruzan con las arterias y venas ilíacas externas y discurren medialmente dentro del ligamento suspensorio (infundíbulo pélvico) del ovario. La arteria ovárica discurre posterior en el mesovario, donde se ramifica.

El flujo sanguíneo arterial ovárico varía de acuerdo con la etapa del ciclo menstrual. Antes de la formación de un folículo dominante el flujo es, a menudo de baja velocidad y alta resistencia. El flujo diastólico es bajo o no hay, y el IR medio es de aproximadamente 0,92, con una velocidad pico en el rango entre 10 y 40cm/seg. La velocidad pico sistólica permanece relativamente constante en las arterias ováricas de forma bilateral, con independencia del lado de la ovulación. La resistencia cae claramente en la arteria ovárica del lado del folículo dominante en el periodo periovulatorio y en la fase lútea. Según algunos autores, los cambios del IR se deben a cambios mediados hormonalmente de la distensibilidad de la pared de los vasos, lo que permitiría un mayor flujo sanguíneo hacia el ovario en las fases foliculares tardías y lútea precoz.

La velocidad del flujo arterial intrafolicular (flujo en la pared del folículo) aumenta en torno a las 29 horas antes de la rotura folicular, y dicho aumento continúa hasta aproximadamente 72 horas después de la formación del cuerpo hemorrágico. El IR en la fase folicular tardía es de aproximadamente 0,54. El cuerpo lúteo se vuelve altamente vascularizado en los pocos días siguientes a la ovulación para proporcionar una vía para el aporte de esteroides lúteos a la circulación general. El espectro de onda del cuerpo lúteo es de baja resistencia, con un IR en la fase lútea precoz de 0,44, que se eleva en la fase lútea tardía hasta aproximadamente 0,5.

Las venas emergen del hilio del ovario formando el plexo pampiniforme. Estas venas convergen para formar la vena ovárica, que asciende fuera de la pelvis adyacente a la arteria ovárica. La vena ovárica derecha drena a la vena cava inferior inmediatamente por debajo de la vena renal. La vena ovárica izquierda desemboca en la vena renal izquierda. Las venas ováricas, a diferencia de las arterias ováricas, pueden dilatarse durante el embarazo.

Los ganglios y canales linfáticos no suelen visualizarse por ecografía en condiciones normales. Sin embargo, es importante conocer la localización de los principales grupos ganglionares para su reconocimiento en el caso de que hayan aumentado su tamaño debido a una patología. Los principales grupos son:

- Ganglios ilíacos comunes que acompañan a la arteria ilíaca común.

- Ganglios ilíacos externos que están situados en la pelvis falsa y la pared pélvica laterales a la vejiga, que se asocian a la vena y arteria ilíacas externas
- Ganglios ilíacos internos que rodean a los vasos ilíacos internos
- Los ganglios sacros y obturadores (son otros grupos más alejados)

El drenaje linfático de las vísceras pélvicas es variable. Conocer el drenaje de las vísceras pélvicas es importante a la hora de evaluar la extensión ganglionar de una neoplasia:

- Ovarios: los canales linfáticos ascienden a lo largo de las arterias ováricas hacia los ganglios laterales aórticos y periaórticos, a nivel de los hilios renales.
- Cérvix: los canales linfáticos discurren laterales en el parametrio a los ganglios ilíacos externos, posterolaterales a los ganglios iliacos internos y posteriores a los ganglios rectales o sacros
- Útero, parte inferior del cuerpo: los linfáticos cursan laterales a los ilíacos externos a través del parametrio
- Útero, parte inferior del cuerpo, fondo y trompa: los linfáticos acompañan a los canales ováricos
- Vagina: los linfáticos de la parte superior de la vagina acompañan a la arteria uterina hacia los ganglios linfáticos iliacos internos y externos, mientras que los de la zona vaginal media acompañan a la arteria vaginal hacia los ganglios linfáticos ilíacos internos. La parte externa de la vagina y el himen drenan hacia los ganglios inguinales superficiales. Esto refleja el origen embriológico de la vagina, en la que la pared fibromuscular de los dos tercios superiores se origina del conducto paramesonéfrico, el cual también da origen al útero y a las trompas de Falopio. El tercio inferior de la vagina se origina en el seno urogenital y, y por tanto, compare el drenaje linfático con los genitales externos.

a. Útero y vagina

El útero se localiza en la pelvis verdadera entre la vejiga, anteriormente y el rectosigmoides posteriormente. La superficie anterior del útero está cubierta por el

peritoneo hasta el nivel de la unión entre el cuerpo y el cuello uterinos. El espacio peritoneal anterior al útero es la plica vesicouterina o fondo de saco anterior. Este saco suele estar vacío, pero puede contener asas del intestino delgado. En sentido posterior, la reflexión peritoneal se extiende hacia el fórnix vaginal posterior, constituyendo el fondo de saco posterior. A los lados, la reflexión peritoneal forma los ligamentos anchos.

El útero está constituido por dos partes principales: el cuerpo y el cérvix, que es la parte cilíndrica inferior que se proyecta hacia la vagina. El istmo es la delgada zona del útero que se corresponde con la posición aproximada del orificio cervical interno y marca la separación entre el cuerpo y el cérvix. La superficie anterior del cuerpo es casi plana, mientras que la superficie posterior es convexa. Las trompas de Falopio uterinas se originan en los cuernos uterinos de forma cónica, los cuales se sitúan en la unión entre los bordes uterinos superior y lateral. El fondo del útero es la parte superior del útero, y está situado entre la inserción de las trompas de Falopio uterinas.

El índice entre la longitud del cuerpo y del cérvix varía con la edad. Antes de la menarca el cuerpo tiene aproximadamente la mitad de la longitud que el cérvix; en mujeres nulíparas cuerpo y cérvix tienen aproximadamente igual longitud; y en mujeres multíparas el cuerpo tiene aproximadamente el doble de longitud que el cérvix. El cuerpo es sobre todo muscular, mientras que el cérvix está constituido fundamentalmente por tejido colágeno y elástico; la proporción de músculo liso es únicamente del 10%.

El tamaño del útero es variable. En mujeres adultas en edad reproductiva el útero mide aproximadamente entre 6 y 8.5cm de longitud si son nulíparas, y de 8 a 10,5 cm si son multíparas. La anchura del cuerpo es de aproximadamente 3 a 5 cm en nulípara, y de 4 a 6 cm multíparas. El diámetro anteroposterior (AP) es de 2 a 4cm en nulíparas y de 3 a 5 cm en multíparas. Tras la menopausia el útero se atrofia. En mujeres con una menopausia de más de 5 años el útero mide de 3.5 a 7.5cm de longitud, de 2 a 4 cm de altura y de 1.7 a 3.3cm de dimensión AP.

El útero prepuberal mide aproximadamente entre 2 y 4,4 cm de longitud. La longitud uterina en neonatos es similar, pero el endometrio es más grueso y más ecogénico que en el útero prepuberal, probablemente debido a los altos niveles de estrógenos maternos

resultantes de la producción estrogénica placentaria. El crecimiento uterino comienza a los 7 a 8 años, se acelera durante la pubertad y continua más o menos hasta los 20 años.

La posición uterina es variable y cambia con los diversos grados de distensión vesical y rectal. El cérvix se puede identificar ecográficamente en el plano sagital como la parte del útero inmediatamente posterior al ángulo de la vejiga. El cérvix y la vagina forman un ángulo de 90°, una condición conocida como anteversión, el cuerpo más móvil suele estar flexionado anteriormente sobre el cérvix (anteflexión), el llenado de la vejiga suele rectificar el útero, de forma que en la ETA no aparece en anteflexión y el ángulo entre el cérvix y la vagina es mayor de 90°. La retroversión, la retroflexión y angulación del útero hacia la derecha o la izquierda son variantes normales de la posición, salvo que el útero se encuentre desplazado por una patología pélvica.

La retroversión del útero puede causar una mala visualización del canal endometrial en la ETA y un aumento de tamaño de los anexos por la visualización de los ligamentos anchos. Evaluar el canal endometrial en un útero retrovertido con una ETA puede ser difícil porque el canal endometrial puede estar paralelo al haz sónico y no se puede visualizar. Además, como resultado de la atenuación del sonido producida por el útero, el fondo del útero en retroversión puede aparecer “hipoecoico”.

Este fenómeno de “pérdida de ecogenicidad” puede simular la apariencia de un fibroma fúndico. Se puede hacer la diferencia entre un fibroma fúndico y la disminución de la ecogenicidad por la ausencia de desplazamiento del canal endometrial y la falta de anomalías en el contorno en el último caso. La pérdida de ecogenicidad en el fondo de un útero retrovertido no suele ser un problema para la ETV. La aproximación vaginal se utiliza para valorar mejor el miometrio y el canal endometrial y para detectar la presencia de un fibroma o de otra patología miometrial.

Cuando el útero está en retroflexión, el cérvix puede interponerse entre la sonda y el cuerpo uterino, lo que dificulta la valoración miometrial y endometrial. Para mejorar la visualización uterina con la sonda transvaginal hay que mover la sonda alrededor del cérvix. En esta situación, hay que moverla en sentido posterior de forma que la sonda quede inmediatamente adyacente al cuerpo y al fondo del útero.

La capa muscular del útero (miometrio) está compuesta de tres capas diferentes que se pueden diferenciar ecográficamente. La capa externa del miometrio consta de fibras orientadas longitudinalmente que discurren sobre el fondo y convergen en el cérvix y los cuernos. La capa externa está separada de la intermedia por los vasos arcuatos y es hipoecogénica en comparación con la capa intermedia. La capa intermedia es la más gruesa de las tres, las fibras musculares consisten en bandas espirales que se extienden desde los cuernos hasta el cérvix y se entremezclan en el plano medio sagital. La capa intermedia es mucho más ecogénica que la capa interna y levemente más ecogénica que la capa externa. La capa interna consta de fibras longitudinales y circulares. Su apariencia ecográfica es la de un halo hipoecogénico fino que rodea el endometrio.

El endometrio es una banda ecogénica fina compuesta por una capa superficial (zona funcional) y una capa basal profunda. El grosor y el aspecto ecográficos del endometrio cambian cíclicamente con el ciclo menstrual. En la fase de menstruación el endometrio es fino y muy ecogénico, ya que se ha eliminado la capa superficial. Durante la fase proliferativa precoz (días 5 a 9) el endometrio es una línea muy ecogénica fina. En la fase proliferativa tardía (días 10 a 14) la zona funcional del endometrio aumenta de grosor bajo la influencia de los estrógenos. Durante la fase proliferativa tardía la zona funcional es gruesa e hipoecogénica en comparación con la capa basal. Durante la fase secretora (días 15 a 28) la capa funcional es gruesa, blanda y edematosa bajo la influencia de la progesterona. El epitelio glandular secreta un líquido rico en glucógeno y las arterias espirales se vuelven tortuosas. El efecto resultante es que la capa funcional aumenta de ecogenicidad y se hace isoecogénica con la capa basal.

Hay que llevar a cabo la medición del espesor endometrial en el plano sagital del útero y ésta debe incluir tanto la zonas anterior como posterior del endometrio, o sea, las capas endometriales anterior y posterior al canal endometrial. Es lo que se conoce a menudo como el espesor de “doble capa”. El halo hipoecogénico (capa más interna del miometrio) no debe incluirse en la medida.

El espesor endometrial suele ser de 4 a 8 mm en la fase proliferativa, de 6 a 10 mm en el período periovulatorio, y de 7 a 14mm en la fase secretora. En mujeres posmenopáusicas el endometrio debe medir menos de 8 mm (para pacientes asintomáticas). Las pacientes

con hemorragias posmenopáusicas y un espesor de doble capa endometrial de 5mm o más, deben someterse a evaluaciones adicionales. Las pacientes que están siendo sometidas a terapia hormonal sustitutiva presentan un rango de espesor endometrial más amplio que las que no están recibiendo hormonas exógenas.

El canal endometrial se valora mejor mediante ecografía tridimensional, empleando las imágenes coronales reconstruidas, el canal de morfología triangular se ve en el plano coronal, los ángulos superiores constituyen las porciones cornuales del canal, y serán contiguas con la parte intramural de la trompa de Falopio. Esta proyección es también la mejor, si no la única, que se puede utilizar para diagnosticar de manera fiable una anomalía uterina congénita, en especial las que resultan de la falta de fusión de los dos conductos müllerianos o paramesonéfricos del útero primitivo.

El cérvix se visualiza mejor transvaginalmente, con la punta de la sonda aproximadamente a 2 o 3 cm del mismo, dependiendo de la zona focal del transductor. El canal endocervical es una continuación del canal endometrial y aparece como una banda ecogénica fina. A veces se ve líquido en el canal endocervical, en particular en el período preovulatorio. En ocasiones se puede ver aire en los fórnicies vaginales que rodean al cérvix.

Numerosas glándulas cervicales se extienden desde la mucosa endocervical hasta el tejido conjuntivo adyacente del cérvix. La oclusión de las glándulas cervicales provoca la formación de quistes de retención, conocidos como quistes de Naboth.

La vagina se ve como una estructura tubular hipoecogénica con una luz ecogénica que se curva inferiormente sobre el cuerpo muscular perineal en el introito. La vejiga, el triángulo y la uretra se encuentran anteriores a la vagina, mientras que el recto es posterior. Los uréteres distales se sitúan laterales a la parte superior de la vagina y pasan en sentido anterior para entrar en la vejiga. El cérvix se proyecta a través de la pared vaginal anterior, separando la vagina en los fórnicies anterior, posterior y dos laterales. El fórnix posterior de la vagina está íntimamente relacionado con el receso rectouterino de la cavidad peritoneal (fondo de saco posterior), y está separado de este por el espesor de la pared vaginal y de la membrana peritoneal.

b. Los ovarios

Los ovarios son elipsoides; su eje largo suele estar orientado en vertical cuando la vejiga está vacía. La localización de los ovarios es variable, especialmente en mujeres que han estado embarazadas. En mujeres nulíparas los ovarios se sitúan en la fosa ovárica (también conocida como fosa de Waldeyer). La fosa ovárica está situada en la pared pélvica lateral y limita anteriormente con la arteria umbilical obliterada, posteriormente con el uréter y la arteria ilíaca interna, y superiormente con la vena ilíaca externa. Uno de los pliegues digitiformes mucosos o fimbria, al final de la trompa de Falopio, es más largo que el resto y se le conoce como fimbria ovárica. La fimbria ovárica y el ligamento suspensorio del ovario están fijados a la superficie superior del ovario.

El ligamento suspensorio del ovario es un repliegue del peritoneo que se origina en la pared pélvica lateral y que contiene los vasos y nervios uterinos. El extremo inferior del ovario es ligeramente menor que el superior. El extremo inferior está unido al cuerno uterino por el ligamento ovárico, que se encuentra dentro del ligamento ancho. La superficie lateral del ovario está en contacto con el peritoneo parietal que tapiza la fosa ovárica, y gran parte de la superficie medial está cubierta por la trompa uterina de Falopio. El margen anterior del ovario está unido al mesovario. El hilio ovárico, a través del cual pasan los canales vasculares y nervios, está situado en el borde anterior.

El tamaño de los ovarios varía en función de la edad, el estado menstrual, el estado gestacional, el hábito corporal y la fase del ciclo menstrual. Cohen, Tice, y Mandel midieron los volúmenes ováricos en mujeres premenárgicas, en edad menstrual y posmenopáusicas. En mujeres en edad menstrual el volumen ovárico medio fue de 9.8 ml. Para niñas premenárgicas la media fue de 3,0 ml, y para las pacientes posmenopáusicas fue de 5,8ml.

El reclutamiento de folículos comienza antes del inicio de la menstruación. Cuando los folículos tienen el tamaño de 1 a 2mm se pueden visualizar mediante ETV. Hacia el quinto o sexto día se pueden ver múltiples folículos dentro del ovario. Entre los días 8 y 12 es posible reconocer uno o más folículos dominantes. Entre el 5 y 10% de las pacientes

tienen dos folículos dominantes. Hasta un 80% de las pacientes tienen un segundo folículo no dominante casi tan grande como el folículo dominante.

Los folículos no dominantes suelen tener un diámetro medio inferior a los 14 mm. Durante 4 a 5 días antes de la ovulación el folículo dominante crece a un ritmo de 2 a 3 mm/ día hasta alcanzar un diámetro medio máximo de aproximadamente 20mm (rango de 16 a 28mm). Unas 24 horas antes de la ovulación la capa granulosa se separa de la capa tecal, dando lugar a un anillo hipoecogénico. Puede verse en ocasiones el cúmulo ovífero en ese momento.

En el momento de la ovulación se produce una hemorragia dentro del folículo (cuerpo hemorrágico). Este disminuye de tamaño y puede hacerse ecogénico o llenarse de restos ecogénicos, o puede permanecer anecoico si no se ha producido hemorragia interna. El cuerpo lúteo puede retener líquido durante los 4 a 5 días siguientes y aumentar de tamaño hasta 2 a 3 cm. Si no se produce el embarazo, el cuerpo lúteo involuciona gradualmente y se atrofia para dar lugar al corpus albicans.

c. Las trompas uterinas o de falopio

Las trompas uterinas tienen una longitud variable entre 7 y 12cm. Cada trompa está situada en el margen libre superior del ligamento ancho y está recubierta de peritoneo. La trompa es más estrecha en su porción intersticial o intramural, que está contenida dentro de la pared muscular del útero. La porción intersticial de la trompa uterina mide aproximadamente 1 cm de longitud y se puede visualizar mediante ETV en los ángulos laterales superiores derecho e izquierdo del cuerpo uterino. La apariencia ecográfica es la una línea ecogénica fina que se origina en el canal endometrial y se extiende a través de la pared uterina. Mediante ecografía tridimensional es posible obtener una imagen mejor con una vista coronal del canal endometrial y de la porción intersticial de la trompa de Falopio.

El istmo es el segmento estrecho de la trompa adyacente a la pared uterina. Es redondo y con aspecto de cordón. La trompa se ensancha en sentido lateral formando la región ampular e infundibular. El infundíbulo tiene forma de embudo, y finaliza como el extremo

fimbriado de la trompa y se abre a la cavidad peritoneal. El orificio peritoneal de la trompa uterina mide unos 3mm de diámetro. El istmo, ampolla y el infundíbulo no suelen verse mediante la ETV o ETA, a no ser que exista patología o líquido libre en los recesos pélvicos laterales.

El aporte vascular para la trompa uterina proviene de la arcada vascular formada por la anastomosis de las arterias uterina y ovárica.

d. Estructuras vestigiales

Parte del extremo craneal del conducto paramesonéfrico (que normalmente forma el útero, la trompa de Falopio y la pared fibromuscular de la vagina) puede persistir como un apéndice vesicular de la trompa uterina conocido como hidátide de Morgagni. Es posible visualizar ecográficamente las hidátides de Morgagni en presencia de líquido libre. Ecográficamente aparecen como quistes pequeños, esféricos, uniloculares, de pared fina, rodeados de líquido libre intraperitoneal.

Los conductos mesonéfricos forman los conductillos eferentes, epidídimos, conductos deferentes, vesículas seminales y conductos eyaculadores en fetos masculinos. En los fetos femeninos los conductos mesonéfricos pueden persistir como túbulos rudimentarios ciegos en el paraovario, que es tejido conectivo laxo en el mesosálpinx. En la proximidad del útero el conducto mesonéfrico puede persistir como el conducto de Gardner, que discurre a lo largo de la pared lateral del útero y de la parte superior de la vagina hasta el himen. De forma que los restos de los conductos mesonéfricos pueden persistir como quistes paraováricos o de los conductos de Gartner.

e. Los uréteres

Son tubos musculares que miden de 25 a 30cm de longitud en el adulto. En la pelvis los uréteres discurren dentro del tejido areolar extra peritoneal. En la pelvis verdadera el uréter comienza anterior a la arteria ilíaca interna y posterior al ovario. Desde allí avanza anterior

y medialmente para situarse dentro de la porción media inferior del ligamento ancho, donde se encuentra en íntimo contacto con la arteria uterina.

El uréter se dirige entonces anteriormente, situado enfrente de los fórnicos laterales de la vagina, a unos 2 cm lateral al cérvix supravaginal, y cursa después medialmente para penetrar en el triángulo de la vejiga anterior a la vagina. Las relaciones del uréter con el ovario, cérvix, arteria uterina y vagina tiene importancia clínica porque la patología pélvica puede producir una hidronefrosis secundaria resultante de la obstrucción ureteral.

f. La vejiga

Es un reservorio distensible para la orina. Su forma depende de su grado de distensión y del de las vísceras vecinas. La vejiga está fijada inferiormente en el orificio uretral, la base y el ángulo; y a medida que se llena, las paredes restantes desplazan las vísceras móviles y se adaptan al espacio disponible dentro de los confines de la pelvis verdadera. Un corte axial a través de la parte superior de la vejiga le confiere una apariencia redondeada. Más inferiormente, la musculatura pélvica y los huesos hacen que la vejiga aparezca cuadrada en un plano transversal. La pared de la vejiga es ecogénica y debe tener un espesor uniforme.

La exploración transvaginal permite una mejor visualización del triángulo, la pared posterior y la uretra. Los orificios ureterales y uretral se ven en la base y el cuello de la vejiga, respectivamente.

Es posible ver la uretra en toda su longitud mediante exploración translabial, o mejor aún, transvaginal. Se coloca la sonda en el introito o se introduce parcialmente en la vagina y se la dirige hacia arriba. Alrededor de la capa interna de la mucosa hay una capa de músculo liso y posteriormente una capa externa de musculatura estriada. El músculo liso orientado longitudinalmente es ecográficamente hipocogénico y más grueso en la pared anterior de tercio medio de la uretra. Las glándulas parauretrales de Skene se sitúan posteriores a la uretra, cerca de la unión uretrovesical, y se vacían a través del conducto parauretral cerca del orificio uretral externo.

Los divertículos uretrales son glándulas mucosas uretrales distendidas que se encuentran posteriores y laterales a la uretra en cualquier lugar a lo largo de su trayecto. Pueden ser causa de dolor pélvico y de infecciones recurrentes del tracto urinario, y deben ser estudiadas si el contexto clínico es el adecuado. También es posible ver neoplasias de la glándula de Skene posteriores a la uretra como una masa sólida.

g. El colon rectosimoide

Comienza en la entrada de la pelvis verdadera y tiene una longitud muy variable. Tiene un curso variable, curvándose bien hacia la izquierda o la derecha antes de ascender hacia la izquierda para unirse al colon descendente. El recto comienza a la altura de la tercera vértebra sacra y tiene una posición fija. El colon rectosigmoide suele contener gas y material fecal que producen una sombra acústica y pueden dificultar su identificación o distinción respecto a las masas pélvicas. A menudo es posible realizar la diferenciación entre una masa pélvica y el colon rectosigmoide mediante imágenes en tiempo real si se puede apreciar el peristaltismo o si se logra identificar el aspecto característico de la pared intestinal si se utiliza una aproximación transvaginal.

Bibliografía

1. Callen, Peter. Ecografía en obstetricia y ginecología. 5º edición. Elsevier Masson, España. 2009
2. Cafici, Daniel. Ultrasonografía Doppler en Obstetricia. Ediciones Journal, Argentina. 2008.

Tema VI

2.6.Imagenología en infertilidad

2.6.1. Introducción

La infertilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas y es definida como la inhabilidad de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección. Las causas incluyen disfunción de la ovulación que ocurre en 20% de los casos, infertilidad por factor masculino en 30% de los casos, y anomalías pélvicas y tubarias en aproximadamente 30%, con una combinación de los factores en el 20% de los casos. (1).

Basados en las guías establecidas por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología en el 2008, a las parejas que no han logrado un embarazo después de 1 año de relaciones sexuales sin protección, se les debe proponer una evaluación clínica de infertilidad (1). Los estudios iniciales incluyen un espermograma y la evaluación de la ovulación.

Exista o no historia clínica para sospechar daño tubario, la permeabilidad de las trompas de Falopio debe ser evaluada por histerosalpingografía (HSG). En los casos en los cuales la anomalía ovárica es sospechada, está recomendada la ultrasonografía transvaginal (USTV). Las mujeres con una alta probabilidad de condiciones patológicas deberían ser sometidas en primera instancia a una laparoscopia (2). Este abordaje tiene la ventaja de que cualquier patología tubaria o pélvica pueda ser investigada y tratada al mismo tiempo. La resonancia magnética (RM) está reservada para los casos indeterminados o complicados. Se revisará las técnicas de imágenes más usadas para estudiar la anatomía del útero y las trompas de Falopio.

2.6.2. Técnicas de imágenes

La infertilidad debida a obstrucción uterina o tubaria es responsable de más del 30% de todos los casos de infertilidad (3). A pesar de que la histeroscopia y laparoscopia con cromopertubación (HLC) es ampliamente aceptada como el gold standard para la evaluación de la cavidad uterina y el diagnóstico de la oclusión tubaria (3,4), la evaluación

de las trompas de Falopio y la cavidad endometrial aún es frecuentemente hecha con HSG en las pacientes ambulatorias, puesto que la HLC es una prueba invasiva muy costosa, delegada para las mujeres que podrían beneficiarse de endoscopia para la evaluación y tratamiento de patología pélvica.

a. Hiterosalpingografía

Consiste en la evaluación radiográfica de la cavidad uterina y las trompas de Falopio después de la administración de medio de contraste radioopaco yodado hidrosoluble (no más de 10cc) a través del canal cervical (2,5). El examen es realizado mediante control fluoroscópico de forma que las radiografías pueden ser tomadas durante el llenado temprano y completo de la cavidad uterina, de nuevo durante el llenado de las trompas de Falopio y finalmente, durante el derrame del medio de contraste en la cavidad peritoneal. Permite evaluar la permeabilidad de las trompas uterinas y el contorno de la cavidad endometrial, y detectar la presencia de anomalías Mülllerianas. Su limitación radica en que no permite evaluar el contorno externo del útero.

La principal indicación es la evaluación de la infertilidad femenina, con o sin la presencia de abortos repetidos. Las principales contraindicaciones son embarazo, sospecha de embarazo, enfermedad pélvica activa y sangrado vaginal o uterino no diagnosticado. Las principales complicaciones son el dolor, la infección, reacciones vasovagales, ruptura uterina o tubaria, intravasación venosa o linfática del medio de contraste y reacción alérgica al medio de contraste (5).

El examen debe ser realizado antes de la fase de ovulación, entre los días 7 y 10 del ciclo menstrual. El examen en la segunda mitad del ciclo debe ser evitado porque el endometrio de la fase secretoria incrementa el riesgo de la intravasación venosa y puede causar un diagnóstico falso positivo de oclusión cornual tubaria (5).

En las imágenes obtenidas de la HSG el útero debe aparecer como un triángulo invertido de paredes lisas. El ápex corresponde al istmo y la base de la cavidad uterina triangular es el fondo, el cual puede ser cóncavo, plano o ligeramente convexo. A ambos lados de la base, en el área de los cuernos laterales, emergen las trompas de Falopio como dos líneas

lisas delgadas que se ensanchan en la región ampular; el derrame libre del medio de contraste debe ser observado bilateralmente.

b. Histerosonografía (sonoHG)

Este procedimiento es también conocido como sonohisterografía, histerosonografía con contraste, sonografía con infusión de salino, hidrosónografía o sonografía con instilación de gel (8). Es una técnica que involucra la instilación de fluido dentro de la cavidad endometrial durante la ultrasonografía transvaginal para mejorar la visualización del endometrio, la cavidad endometrial y la interfase endometrio-miometrio. Puede ser utilizada también para evaluar la permeabilidad tubaria (6).

La sonoHG es más precisa que el USTV solo y menos invasiva que la histeroscopia para la detección de la patología endometrial. A pesar de que la histeroscopia permite la toma de biopsia, la sonoHG es menos invasiva, menos costosa, relativamente más corta, no requiere sedación y está rara vez asociada con complicaciones (8).

En el 2012 el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), en conjunto con el American College of Radiology (ACR) y el American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) modificaron el documento de evaluación de la tecnología de ecografía con infusión de salino (9). Incluye como indicaciones de la sonoHG en relación con subfertilidad las siguientes:

- Infertilidad: especialmente en mujeres con falla recurrente de implantación en ciclos de fertilización in vitro
- Anormalidades congénitas de la cavidad uterina: a pesar de que el 3DUS es considerado el gold standard para el diagnóstico de las mismas
- Evaluación preoperatoria y posoperatoria de los miomas y pólipos
- Sospecha de adhesiones cavitarias uterinas

Las contraindicaciones incluyen embarazo y enfermedad pélvica inflamatoria activa o sospecha por el potencial desarrollo de un piosalpinx o absceso tuboovárico. Un DIU es una contraindicación relativa, pero si está indicado el procedimiento, se recomienda

antibiótico profiláctico, al igual que el caso de historia previa de infección de transmisión sexual. Las pacientes con oclusión tubaria y las adherencias peritubarias, condiciones que están asociadas con mayor probabilidad de estasis de suero salino dentro de la pelvis, también se benefician de antibióticos profilácticos. Por esta razón, el USTV preliminar es fuertemente recomendado para detectar sensibilidad uterina y anexial o hidrosalpinx que indicaran diferir el estudio o el uso de antibióticos profilácticos.

c. Técnica y medio contraste

La sonoHG con contraste es un procedimiento ambulatorio que puede ser realizado en el consultorio ginecológico. Se realiza entre los días 4 y 10 del ciclo menstrual (6). Si se practica más temprano, la sangre puede ocultar patología o ser confundida con pólipos. Si se realiza más tardíamente en la fase secretoria, el grosor fisiológico del endometrio, con irregularidades o pliegues focales puede resultar en falsos positivos y falsos negativos de pólipos endometriales (8,10).

En la paciente con sangrado intermenstrual, la sangre intracavitaria puede ser inevitable, en cuyo caso el uso extra de inyecciones enérgicas de fluido ayudará a lavar la sangre o la manipulación del catéter podría deshacer los coágulos (6). En pacientes con ciclos irregulares, el procedimiento se debería realizar después de una prueba de embarazo negativa. En las pacientes posmenopáusicas, puede realizarse en cualquier momento. El sangrado activo no es una contraindicación, no obstante, el procedimiento debe ser interpretado bajo el conocimiento de que los coágulos pueden simular o ocultar patología.

La técnica involucra la colocación de un catéter dentro del útero a través del canal cervical, y el uso en la mayoría de los casos, de suero salino estéril como agente de contraste negativo para valorar la permeabilidad de cavidad uterina (3, 4, 6, 8, 9). La tasa moderada constante de inyección suele ser óptima para distender la cavidad.

El suero calentado previene los calambres. La sobredistensión de la cavidad endometrial es dolorosa, puede resultar en sobreestimación del tamaño o extensión de la patología, y puede desaparecer el efecto Doppler color (6,8). El balón inflado del catéter puede interferir con la evaluación del segmento uterino inferior y el canal cervical, por lo que se

recomienda desinflar el balón al final del examen de la cavidad endometrial, e instilar salino adicional para evaluar esta región de forma óptima. Al finalizar el procedimiento, la presencia de líquido libre implica derrame tubario y permeabilidad de al menos una trompa de Falopio (6). La ausencia de líquido libre sugiere obstrucción tubaria bilateral, pero puede ser el resultado de espasmo cornual o bridas en el cuerno o istmo tubario (6).

Después de la histerosonografía, las trompas pueden ser evaluadas con un medio de contraste positivo, el convencional es suero salino agitado (4,6). El salino agitado contiene múltiples burbujas de gas suspendidas que le confieren ecogenicidad, de forma que si es requerido para el estudio de la permeabilidad tubaria, se debe hacer después de la evaluación de la cavidad uterina con suero salino para no enmascarar patología endometrial.

La presencia de suero salino derramado alrededor del anexo después de la histerosonografía, proveerá un fondo anecoico en el cual se observará el derrame del suero salino agitado ecogénico desde las trompas de Falopio permeables. La permeabilidad tubaria se confirmará si hay flujo libre de salino agitado por al menos 10 segundos sin formación de hidrosalpinx (6). La carencia de flujo intersticial o de acumulación de fluido peritoneal implica obstrucción proximal, mientras que la formación de hidrosalpinx sin derrame implica obstrucción del segmento distal (6).

El suero agitado puede ser preparado al llenar una jeringa de 30ml con 20ml de salino y 10ml de aire (6). Una suspensión de microburbujas es producida por la mezcla del salino y el aire a través de una llave de paso de 3 vías con otra jeringa que contenga 1ml de aire. Este salino agitado luego es inyectado a través del catéter de la sonoHG y se observa si ocurre derrame en cada anexo.

Los agentes de contraste positivos comerciales de segunda generación, tales como Sonovue y Definity, usan gases con menor difusión y solubilidad en comparación con los agentes de primera generación, y permiten un periodo de visualización más largo del contraste fluido, con lo cual la evaluación del curso tubario es más fácil (4). Sin embargo, el gas del intestino y las señales hiperecoicas provenientes de órganos pélvicos pueden interferir con las señales de estos nuevos medios de contraste.

Para minimizar esta interferencia, está disponible un software especial de ultrasonido (contrast-tuned imaging [CnTI], Indianapolis, IN), el cual recoge únicamente las ondas sónicas del medio de contraste e ignora las estructuras circundantes. Con esta tecnología, el curso del fluido de contraste es seguido como una banda blanca en un escenario negro fluyendo de la cavidad endometrial hacia las trompas de Falopio y la cavidad peritoneal oscura. A pesar de que la tecnología CnTI no es requerida para realizar la HyCoSy, ha demostrado tener mejor precisión en determinar la permeabilidad tubaria (4).

d. Documentación

Las imágenes se obtienen en los planos sagital y axial, preferiblemente con fragmentos de cine para la captura de información dinámica con el ultrasonido en 2 dimensiones (2DUS) o volúmenes en ultrasonido tridimensional (3DUS) [6,8]. Si el útero es agrandado por fibromas más allá del campo de visión del transductor vaginal, la toma de imágenes puede realizarse con transductores transabdominales después de la instilación transcervical de suero salino.

En la evaluación del útero, la mayor utilidad del 3DUS es la obtención del plano coronal (7,8). Este plano no puede rutinariamente ser obtenido por adquisiciones 2D estándar. Con este plano, el contorno externo e interno del útero puede ser reconstruido para mostrar la forma del útero y del endometrio, lo cual incluye el contorno del fondo y de los cuernos uterinos, así como la contigüidad de los desórdenes anexiales que abarcan la trompa de Falopio (7). Estas imágenes pueden ser usadas para mejorar la detección de desórdenes uterinos, incluyendo la evaluación de anomalías uterinas congénitas, presencia y posición de pólipos endometriales y fibromas uterinos, y en la evaluación de masas anexiales y endometriales (7).

Otra gran contribución de las imágenes 3D es la evaluación Doppler con volúmenes 3D, lo cual mejora la evaluación anatómica de los órganos pélvicos y las mediciones de volumen son más precisas para el mejor abordaje terapéutico. Permite localizar en el área de interés los vasos sanguíneos y cuantificar el volumen de flujo, ambos a partir de los datos originales. Además, las imágenes de volumen pueden ser revisadas posteriormente,

aún con hallazgos que originalmente no fueron percibidos por el operador primario y en ausencia de la paciente.

La revisión sistemática y meta-análisis de Maheux- Lacroix et al. (11), publicada en enero del 2014, que incluyó todos los estudios anteriores a noviembre del 2012 en cualquier idioma que evaluaran la precisión de la sono –HSG para el diagnóstico de la oclusión tubaria en la población femenina infértil, al compararla con la laparoscopia con cromotubación, encontró que la sono HSG es una prueba precisa para el diagnóstico de la oclusión tubaria con una sensibilidad y especificidad de 92 y 95% respectivamente. En nueve de los 30 estudios incluidos, todas las usuarias sufrieron la HSG además de la sono HSG y la laparoscopia, con lo cual se estimó una sensibilidad y una especificidad de 0.95 y 0.93 para la sono HSG, y de 0,94 y 0.92 para HSG, respectivamente. Además no encontraron ningún beneficio de los medios de contraste disponibles comercialmente sobre la solución salina en relación a la precisión del diagnóstico de la sono HSG.

El-Sherbiny,W. et al. (12) publicaron este año, el primer estudio comparativo observacional que compara la precisión diagnóstica en la evaluación de la cavidad uterina en mujeres en edad reproductiva, de la sonoHG con 2DUS vs la sonoHG con 3DUS usando infusión de solución salina, con la histeroscopia como el gold standard. A cada una de las 120 mujeres del estudio, incluidas aquellas con infertilidad y pérdida gestacional recurrente, se le realizaron los 3 procedimientos.

La sonoHG 3DUS fue superior a la sonoHG 2DUS (con una sensibilidad de 94.2%, una especificidad de 98.5%, un VPP de 98% y un VPN del 95.7%) y comparable con la histeroscopia (p=0,12) para el diagnóstico de lesiones intrauterinas. Con estos resultados concluyen que la sonoHG 3DUS puede ser usada en la evaluación inicial de la cavidad uterina en mujeres en edad reproductiva con una precisión comparable con la de la histeroscopia.

e. Comparación de la sonoHG con la HSG, histeroscopia y otras modalidades de imágenes

La HSG es más costosa y conlleva el riesgo del contraste iodado y la exposición a la radiación. Permite determinar la permeabilidad tubaria y delinear pólipos y fibromas, pero no permite documentar el grosor endometrial. La histeroscopia permite la visualización directa del endometrio y es a menudo considerada el gold standard en la evaluación de la cavidad uterina. A pesar de que la histeroscopia captura la anatomía topográfica de la cavidad uterina, es incapaz de definir el grosor endometrial, la extensión de los miomas submucosos y la patología miometrial tal como adenomiosis. La histeroscopia es costosa y requiere distensión de la cavidad uterina con salino o glicina. Algunas pacientes requieren anestesia o sedación para el procedimiento. Estudios que han comparado el dolor experimentado por las mujeres que han sido sometidas a sonoHG vs histeroscopia (8) y sonoHG vs HSG (3), han reportado menor dolor durante la sonoHG.

La RM ofrece muy buenas imágenes del útero y demuestra patología que altera la unión endometrio-miometrio. Es costosa, y su disponibilidad limitada y los limitados ventajas sobre la sonoHG evitan que esta modalidad de imagen sea de uso rutinario, a pesar que el rol de la RM en el diagnóstico de la adenomiosis haya sido bien establecido.

2.6.3. Anomalías congénitas del útero y de las trompas de falopio

Las anomalías Müllerianas ocurren secundarias a la falla de la organogénesis, falla de la fusión o falla de la absorción de los conductos paramesonéfricos o Müllerianos, lo cual origina un desarrollo incompleto de uno o ambos cuernos uterinos. Es difícil evaluar la verdadera prevalencia de las anomalías uterinas congénitas, pues sus portadoras podrían no ser sintomáticas.

Recientemente un meta-análisis, señaló una prevalencia de las anomalías uterinas congénitas en la población general, en la población infértil y en la infertilidad con una historia de aborto recurrente como 5.5%, 8% y 13.3% respectivamente (8,13). La incidencia de anomalías uterinas congénitas en mujeres infértiles es de aproximadamente de 6.3% Las anomalías son clasificadas por la American Society for Reproductive

Medicine (ASRM) en 7 clases con base en el desarrollo embriológico de los conductos müllerianos (adjunta está la frecuencia de la anomalía) [1]:

- Clase I agenesia e hipoplasia uterina
- Clase II útero unicorne (4% de las anomalías uterinas)
- Clase III útero didelfo (11% de las anomalías uterinas)
- Clase IV útero bicorne (46% de las anomalías uterinas)
- Clase V útero septado (55% de las anomalías de los conductos müllerianos)
- Clase VI útero arcuato
- Clase VII anomalías relacionadas con el dietilelbestrol (DES)

Entre las anomalías uterinas, el defecto de canalización (útero septado y subseptado) es la anomalía más común en el grupo infértil así como en el grupo infértil con aborto asociado (3% y 15.4% respectivamente) [8]. Está asociado con las tasas más bajas de embarazo clínico (RR 0.86) y la tasa más alta de aborto espontáneo del I trimestre (RR 2.89), parto pretérmino (RR 2.14), y mal presentación cuando se compara con la mujer sin anomalías congénitas uterinas.

La prevalencia del útero arcuato es casi idéntica a la de la población general (2,1 vs 2.4%) [8]. Esto podría sugerir que el útero arcuato no tiene un rol causal en la infertilidad. Otros defectos como el útero bicorne, unicorne y didelfo no parecen reducir las tasas de concepción, pero se asocian con resultados adversos como abortos en el segundo trimestre, labor pretérmino y mal presentación a través de todo el embarazo.

Hay controversia acerca del beneficio del tratamiento quirúrgico de estas anomalías y el impacto sobre la fertilidad. Relativamente pocos estudios han reportado el beneficio de la metroplastía en las mujeres con infertilidad. La resección de septos de >1cm de longitud parece reducir la tasa de abortos y parto pretérmino, resultando en más altas tasas de nacidos vivos (8,13).

Las técnicas de imagen convencionales 2DUS e HSG tienden a subclasificar las anomalías uterinas congénitas. El uso de la histeroscopia sola es un método subóptimo en el diagnóstico de anomalías Müllerianas. Por esta razón, la histeroscopia

realizada en conjunto con la laparoscopia (HL) ha sido reportada como el gold standard en el diagnóstico diferencial de estas anomalías.

Actualmente, junto con la HL, la 2DsonoHG y el 3DUS son los métodos diagnósticos con las precisiones diagnósticas más altas en la diferenciación de las 3 anomalías Müllerianas más frecuentes (septado, bicorne y arcuato, abarcando >85% de las anomalías congénitas uterinas). La sensibilidad de la sonoHG con infusión de salino para la detección de anomalías uterinas congénitas en mujeres infértiles ha sido reportada entre el 77 y 100% (8).

La RM ha sido reportada por tener una alta precisión diagnóstica en la evaluación de estas anomalías, pero en países con bajo gasto en sus sistemas de salud, el acceso a la RM es limitado y costoso (13).

Luwin, A et al (13) en su estudio clínico prospectivo publicado en el 2013, estimaron la precisión diagnóstica y compararon el valor diagnóstico del 3DUS, 3DsonoHG, 2DsonoHS y el 2DUSTV inicial y por experto, en el diagnóstico diferencial del útero septado, bicorne y arcuato. Incluyeron a 117 mujeres con historia de abortos recurrentes o infertilidad y con un 2DUSTV inicial con diagnóstico de útero septado, arcuato o bicorne.

A cada una se le realizó los 5 ultrasonidos más una histeroscopia. Todos los métodos diagnósticos tuvieron un mejor valor diagnóstico, con significancia estadística, que el 2DUSTV inicial. Solo la 3DsonoHG mostró una precisión diagnóstica perfecta (100%), igual a la histeroscopia y resultó ser el único método mejor que el 2DUSTV por experto. Concluyen que con la alta precisión diagnóstica de estos métodos ultrasonográficos, se puede cuestionar la necesidad de endoscopia en el diagnóstico diferencial de la mayoría de las anomalías congénitas comunes.

La agenesia o la hipoplasia uterina ocurren cuando ambos conductos müllerianos no se desarrollan o lo hacen en forma incompleta, causando ausencia o desarrollo rudimentario del útero y la vagina proximal. El síndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser en la forma más común de esta condición, en la cual una mujer (46XX) con genitales externos normales presenta amenorrea primaria y dispareunia, agenesia vaginal y un útero parcial

o ausente. El ultrasonido y la RM demuestran un tejido conectivo fibroso remanente y vasos en la región esperada del útero en el escenario de una agenesia, y un útero pequeño hipoplásico en el escenario de la hipoplasia. Los dos tercios superiores de la vagina están ausentes o atrésicos en ambas condiciones. Los ovarios aparecen normales pero localizados superiormente.

La falla o el desarrollo incompleto de uno de los conductos müllerianos resultan en una cavidad uterina funcional con un único cuerno. Puede haber un cuerno rudimentario asociado en el lado contralateral, con o sin una comunicación con el cuerno uterino dominante. Esta condición es a menudo asintomática. Sin embargo, puede asociarse con dolor pélvico cíclico cuando el cuerno rudimentario es no comunicante y contiene endometrio funcional.

Las imágenes con HSG, US, Y RM demuestran un canal endometrial en forma de banana, el cual está lateralmente desviado y posee una única trompa de Falopio. La RM está indicada para evaluar el cuerno rudimentario puesto que esta estructura es resecable por el riesgo incrementado de endometriosis y embarazo ectópico. Además, las anomalías del tracto urinario están a menudo asociadas, siendo la más común agenesia contralateral al cuerno uterino dominante.

El útero didelfo ocurre cuando hay una falla completa de la fusión de los conductos müllerianos, lo cual resulta en un par duplicado de útero y cérvix. Las imágenes de HSG, el US y la RM muestran dos cuernos uterinos simétricos, ampliamente espaciados, cada uno con su propio cuello. En el 75% de los casos está presente un tabique vaginal longitudinal. Un tabique horizontal unilateral podría estar presente originando un hematocolpos. Esta condición está asociada con anomalías del tracto urinario, las cuales se presentan en el 23% de las mujeres con útero didelfo.

El útero bicorne ocurre cuando las porciones superiores de los conductos müllerianos fallan para fusionarse pero la fusión del segmento inferior uterino es normal. El miometrio central puede extenderse hasta el nivel del orificio cervical interno (bicorne unicolis) o el orificio cervical externo (bicorne bicolis). Las imágenes del US y la RM muestran una hendidura uterina en el fondo mayor de 1 cm que separa los cuernos uterinos divergentes.

La HSG no permite la diferenciación con un útero septado puesto que no puede evaluar el contorno externo del útero. La HSG, el US y la RM demuestran el tamaño simétrico y la apariencia fusiforme de los canales endometriales, con la posible visualización de una comunicación entre los segmentos inferiores de los cuernos uterinos. Un ángulo mayor de 105° entre los cuernos uterinos con una distancia intercornual mayor de 4 cm es sugestiva de un útero bicorne en la HSG.

El útero septado se presenta cuando no ocurre la reabsorción del tabique fibromuscular entre los dos conductos müllerianos después de su fusión. El tabique puede ser fibroso o contener miometrio. Un septo vaginal puede estar presente. Las imágenes del US y la RM demuestran un fondo uterino normal, plano o con una depresión de menos de 1 cm. A pesar de que la HSG es limitada en su habilidad para diferenciar el útero septado del bicorne, un ángulo angosto de menos de 75° entre los cuernos uterinos y una distancia intercornual menor de 4 cm es sugestiva de un útero septado.

El US TV y la RM han mejorado la precisión diagnóstica del útero septado, con la histeroscopia y la laparoscopia siendo usadas como “gold standard” para el diagnóstico. De las anomalías de los conductos müllerianos, esta condición está asociada con la más alta tasa de fallas reproductivas, de infertilidad y aborto, probablemente secundarias al riesgo sanguíneo pobre del septo, lo lo convierten en un soporte inadecuado para el embrión implantado.

El útero arcuato es considerado una variante normal de la morfología uterina, donde la reabsorción casi completa de septo resultó en un abultamiento a nivel del fondo del útero. Las imágenes de la HSG, el US y la RM demuestran un único canal endometrial con una suave y redondeada indentación del miometrio ($<1\text{cm}$) en el fondo uterino. El contorno externo del útero es normal en US y RM. La HSG puede ser limitada en distinguir un útero arcuato de un septado, de forma en una paciente con pérdida recurrente del embarazo, las imágenes adicionales con RM o US se hacen necesarias para la evaluación.

El DES, un estrogéno no esteroideo, fue ampliamente usado en los Estados Unidos en la década de 1950 para tratar una variedad de condiciones obstétricas, incluidas el aborto y la preeclampsia. Posteriormente se descubrió que, comparadas con la población general,

las hijas de las pacientes que lo usaron, tenían una tasa más alta de cáncer vaginal de células claras, y una mayor incidencia de tener un útero hipoplásico, tipo infantil en forma de T. La HSG es la modalidad de imagen de escogencia para el diagnóstico en esta condición. La canulación del útero puede ser difícil secundaria a estenosis e hipoplasia del canal cervical. Una vez canulado, el útero demuestra un canal endometrial único, irregular, angosto con el segmento superior corto y una característica forma de T. Las bandas de constricción miometrial pueden estar presentes y se localizan típicamente en la mitad del fondo. Las trompas de Falopio son cortas con un contorno irregular.

2.6.4. Anomalías adquiridas de útero y trompas de Falopio: Anomalías internas

a. Fibromas

Son lesiones benignas del músculo liso dependientes de estrógenos que se originan del miometrio uterino, y afectan del 20 a 40% de las mujeres en sus años reproductivos (6), y del 5 al 10% de las mujeres con infertilidad (8). Estas lesiones pueden ser solitarias o multifocales, y pueden originarse de cualquier parte del útero. Cuando las masas protruyen dentro del canal endometrial, se consideran de localización submucosa y están asociadas a infertilidad por interferir con la implantación del embrión. La European Society of Hysteroscopy clasifica los fibromas submucosos en 3 grados:

- Tipo 0 es la protrusión completa del fibroma submucoso dentro de la cavidad
- Tipo 1 representa <50% del fibroma contenido en el miometrio
- Tipo 2 representa >50% de extensión intramural

La imagen de un fibroma submucoso muestra una masa que protruye dentro de la cavidad uterina. El USTV es la modalidad de imagen inicialmente recomendada, y muestra una masa heterogénea focal que es usualmente hipoecoica en relación con el miometrio, y puede tener una sombra acústica. En la HSG la lesión se visualiza mejor durante el llenado temprano y es descrita como una masa intraluminal que se proyecta dentro de la cavidad. Sin embargo, este hallazgo es inespecífico por lo que se hace necesaria la diferenciación con otras lesiones tales como los pólipos endometriales.

La sonoHG y la RM son las imágenes recomendadas para evaluar estas lesiones. La sonoHG puede fácilmente diferenciar los pólipos de los fibromas submucosos, y aportar información precisa de la profundidad y localización de estas lesiones dentro del miometrio para facilitar el planeamiento quirúrgico. Los hallazgos de la RM dependen de su nivel de degeneración, normalmente muestran una señal de baja intensidad en comparación con el miometrio en las imágenes T2; sin embargo, podrían emitir una señal alta en T2 si hay degeneración quística.

La literatura señala una alta precisión diagnóstica de la sonoHG en comparación con la histeroscopia para la detección de fibromas submucosos en mujeres infértiles, con una sensibilidad reportada de un 99% (8).

La literatura señala que las mujeres con fibromas submucosos muestran tasas significativamente más bajas de embarazo clínico, implantación, progreso del embarazo y nacimientos vivos que las mujeres infértiles sin miomas submucosos (8). La remoción histeroscópica de fibromas submucosos con o sin fibromas intramurales asociados ha mostrado solo mejoría significativa marginal en la tasa de embarazo.

b. Pólipos endometriales

Son el hallazgo uterino anormal más común, siendo diagnosticado hasta en el 24% de las pacientes sintomáticas y en más del 11% de las mujeres subfértiles (8). Son conocidos por asociarse con sangrado intermenstrual o falla recurrente de la implantación en ciclos de fertilización in vitro (IVF), aunque pueden permanecer asintomáticos.

Son crecimientos focales de las glándulas endometriales y estroma rodeados de endometrio normal. Las imágenes demuestran masas endometriales pedunculadas que miden de 1mm a 20mm de tamaño, las cuales pueden distorsionar la cavidad uterina. Más del 50% de los pólipos endometriales encontrados en mujeres infértiles son <1cm y solo el 16% de ellos son >2cm. Se reporta un incremento en las tasas de embarazo después de una polipectomía en reproducción asistida.

El USTV y sonoHSG son las modalidades de imagen de escogencia para demostrar una masa ecogénica focal que protruye dentro del lumen endometrial desde el endometrio, con una capa endometrial intacta y un vaso nutricio identificado con Doppler. En la HSG son mejor vistos durante el llenado temprano, sin embargo, la diferenciación con otras lesiones es limitada.

La histeroscopia es el gold standard para el diagnóstico y permite la resección de los pólipos. Los estudios que han evaluado el rol de la sonoHG en la detección de pólipos intrauterinos en la mujer infértil, han reportado una sensibilidad similar a la histeroscopia(8).

c. Adenomiosis

Es un proceso benigno en el cual las glándulas endometriales y el estroma invaden el miometrio, causando cambios hiperplásicos e hipertróficos de miometrio. El proceso puede ser difuso y el útero tomar una forma agrandada globular o puede ser focal, referido como un adenomioma, el cual presenta 1 de 3 formas:

- Como una versión localizada de la forma difusa
- Como un nódulo bien circunscrito de células de músculo liso, glándulas endometriales y estroma
- Como un quiste secundario a sangrado repetitivo que llevó a cavitación

El US es la modalidad de imagen inicial de escogencia, mostrando un útero globoso agrandado con pérdida de la zona de unión endometrio-miometrio. Secundario a la extensión endometrial pueden ser vistas regiones estriadas o el incremento total de la ecogenicidad del miometrio con quistes miometriales hipodensos pequeños. La RM demuestra agrandamiento difuso (12mm) de la zona de unión con pobre definición de los márgenes y focos de brillo pequeños en T2, consistentes con glándulas endometriales dilatadas o focos de hemorragia proyectándose dentro del miometrio.

d. Sinequias uterinas

También conocidas como adhesiones intrauterinas, que son permanentes en el canal endometrial llevando a pérdida parcial o completa de la cavidad uterina y del orificio cervical interno. Se piensa que esta condición se origina de cualquier causa que sea destructiva de la línea endometrial, incluyendo un embarazo previo, endometritis e infección pélvica, aborto provocado, y legrado previo. Cuando el hallazgo está asociado a anomalías menstruales, síntomas clínicos de infertilidad, y pérdida gestacional recurrente, se aplica el término síndrome de Asherman.

La histeroscopia ha sido establecida como el gold standard para el diagnóstico (8). La HSG muestra defectos de llenado del canal endometrial irregulares, bien definidos, angulares o líneas rectas. Dependiendo de la extensión de las adhesiones, el canal puede no distenderse y la inyección de contraste puede ser dolorosa. Además puede haber obliteración parcial o completa del canal endometrial. El US es limitado en la detección de estas adhesiones, pero si son detectadas pueden mostrarse como engrosamiento irregular del endometrio con regiones de hipocogenicidad consistentes con áreas de fibrosis. Se le ha descrito una sensibilidad de 52% cuando se compara con la histeroscopia.

La sono HSG es tan efectiva como la HSG en la detección de sinequias, con una sensibilidad reportada de 75% en comparación con la histeroscopia (8); con el beneficio adicional de medir aproximadamente el tamaño de la cavidad endometrial, y evaluar las áreas de distorsión (1,7). Las sinequias lucen como bandas hiperecogicas a través de la cavidad uterina, o bien, áreas líquidas atrapadas entre las adhesiones u obliteración completa de la cavidad.

e. Estenosis cervical

Se define como la inhabilidad de insertar 2.5mm o un dilatador más delgado dentro del canal cervical. La causa puede ser congénita o puede ocurrir secundaria a la infección, exposición al DES en útero, o trauma iatrogénico tal como una conización previa, crioterapia, o vaporización con láser del cuello causando cicatrización y fibrosis. Las consecuencias de la estenosis son directamente proporcionales a la severidad del

estrechamiento, la estenosis severa puede impedir la salida de la menstruación y restringir la entrada del espermatozoides al útero. En la HSG, el canal puede estar acortado en su longitud y en los casos de completa o casi completa obstrucción, puede ser imposible la inserción del catéter de la HSG y la obtención de imágenes.

2.6.5. Anomalía de las trompas de Falopio

a. Oclusión tubaria

Es definida como la obstrucción de la trompa de Falopio, y comúnmente ocurre secundaria a infección, ya sea por enfermedad pélvica inflamatoria, aborto séptico o infección abdominal. Otras causas son secuelas de trauma de abdomen y pelvis, endometriosis, y condiciones inflamatorias tales como enfermedad intestinal inflamatoria. La HSG muestra una detención del contraste dentro de la trompa de Falopio en cualquier punto a lo largo de la longitud de la trompa, ausencia de opacificación de la trompa distal y la pérdida de derrame de contraste intraperitoneal. Si la obstrucción es identificada en la porción cornual de la trompa de Falopio, se debe descartar el espasmo, haciendo toma de imágenes después de la aplicación de un espasmolítico para determinar si la obstrucción es permanente o temporal.

La comparación de la HSG con la HLC, ha reportado para la HSG una sensibilidad de 72 a 85% y una especificidad de 68 a 89% en el diagnóstico de permeabilidad tubaria (4). La precisión de la HSG es incrementada cuando se asocia con la histerosalpingosonografía con contraste (sonoHSG contraste) (3).

El estudio comparativo de Luciano et al, del 2011, reportó que la sonoHSG contraste tuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 82% al ser comparada con la HLC en el diagnóstico de la permeabilidad tubaria y la evaluación de la cavidad uterina, y una concordancia del 100% con la HSG, sugiriendo que podría sustituir a la HSG no solo como prueba diagnóstica de primera línea en el estudio de infertilidad, sino en confirmar la obstrucción después de la esterilización histeroscópica comparada con la HLC (3).

La revisión sistemática y meta-análisis de Maheux- Lacroix et al. (11), publicada en enero del 2014, evaluó la precisión de la sono-HSG para el diagnóstico de la oclusión tubaria

en la población femenina infértil, al compararla con la laparoscopia con cromotubación, y encontró que la sono HSG es una prueba precisa para el diagnóstico de la oclusión tubaria con una sensibilidad y especificidad de 92 y 95% respectivamente. Además la sono HSG tiene las ventajas sobre la HSG de

- Obviar la radiación ionizante y el riesgo de alergia al yodo
- Tener mayor sensibilidad y especificidad en la detección de anomalías de la cavidad uterina y permitir la visualización de los ovarios y miometrio

b. Hidosalpink

Ocurre cuando la porción ampular de la trompa de Falopio está obstruida causando la dilatación del segmento proximal, el cual adopta una apariencia de salchicha. Esta condición es a menudo bilateral y es causada por cicatrización o adhesiones del tubo distal que suelen ser secundarias a enfermedad pélvica inflamatoria, cirugía pélvica previa o trauma, endometriosis y neoplasia tubaria. La HSG muestra una trompa proximal dilatada con ausencia de derrame libre intraperitoneal de contraste. Si se detecta en la HSG, se recomienda la administración de antibiótico profiláctico para la prevención de infección por la estasis del material de contraste dentro de la trompa obstruida.

El US y la RM muestran una estructura tubular llena de fluido que se origina del fondo uterino, separada del ovario adyacente, que puede plegarse sobre sí misma adoptando la forma de una masa quística en forma de C o S con septos incompletos. La apariencia del líquido varía según se trate de fluido simple, hemorrágico, proteico o purulento.

c. Salpingitis ístmica nodosa

Es un proceso inflamatorio de la trompa de Falopio de etiología desconocida, donde pequeñas formaciones diverticulares se desarrollan en la porción ístmica, causados por el engrosamiento nodular del miosalpinx hipertrófico que encierra espacios glandulares quísticos tapizados por epitelio tubular. La condición a menudo es asociado con enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad y ocasionalmente embarazo ectópico. La

HSG muestra divertículos subcentrímetros del istmo desde el lumen hacia la pared de la trompa de Falopio.

Bibliografía

1. Kaproth-Joslin, K. and Dogra, V. Imaging of female infertibility. A pictorial guide to the hysterosalpingography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging findings of the congenital and acquired causes of female infertibility. *Radiol Clin N Am* 2013 (51):967-981.
2. Schankath, A. et al. Hysterosalpingography in the workup of female infertibility: indications, technique and diagnostic findings. *Insights imaging* 2012(3):475-483.
3. Socolov, D. et al. Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hysterosalpingo contrast sonography or radiographic hysterosalpingography.
4. Luciano, D., Exacoustos C., Johns, A., Luciano, A. Can hysterosalpingo-contrast sonography replace hysterosalpingography in confirming tubal blockage after hysteroscopic sterilization and in the evaluation of the uterus and tubes in infertile patients? *Am J Obstet Gynecol* 2011;79.e1-5.
5. Chalozonitis, A. et al. hysterosalpingography: technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009;38: 199-205.
6. Allison, S., Hollow, M., Lev-Toaff, A. Pearls and Pitfalls in Sonohysterography. *Ultrasound Clin* 2010;5: 195-207.
7. Armstrong, L., Fleischer, A., Andreotti, R. Three dimensional volumetric sonography in gynecology. An overview of clinical applications. *Radiol Clin N Am* 2013; 5: 1035-1047.
8. Seshadri, S., et al. The evolving role of saline infusion sonography (SIS) in infertibility. *Eur J Obst Gyn Reprod Bio* 2015;185: 66-73.

9. Technology Assessment in obstetrics and gynecology 2012;119(6):1325-1328.
10. Jokubkiene, L., Sladkevicius, P., Valentin, L. Appearance of the endometrium at saline contrast sonohysterography in the luteal phase of the menstrual cycle: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:339-345.
11. Maheux-Lacroix et al. Hystrosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Human Reprod* 2014; 29(5):953-963.
12. El-Sherbiny, W., et al. The Diagnostic Accuracy of Two vs Three Dimensional Sonohysterography for Evaluation of the Uterine Cavity in the Reproductive Age. *J Minim Inva Gynecol* 2015; 22:127-131.
13. Ludwin, A et al. Two and Three Dimensional Ultrasonography and Sonohystrography versus Hysteroscopy with Laparoscopy in the Differential Diagnosis of septate, Bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol* 201; 20:90-99.

Tema VII

2.7.Aborto recurrente

2.7.1. Introducción

El aborto recurrente es una de las áreas más frustrantes y difíciles de la medicina reproductiva, pues la etiología es a menudo desconocida y las estrategias de diagnóstico y tratamiento basadas en la evidencia son escasas.

El aborto es una de las complicaciones más comunes del embarazo. El aborto reconocido clínicamente afecta aproximadamente 15 a 25% de todos los embarazos (1). Menos del 5% de las mujeres experimentan 2 pérdidas gestacionales consecutivas (1, 5, 16). El aborto recurrente, clásicamente definido como 3 o más pérdidas gestacionales consecutivas antes de las 20 semanas de gestación, excluidos los embarazos ectópico, molar y bioquímico, afecta aproximadamente al 1% de las parejas que tratan de concebir (1,16). El AR puede ser una condición primaria o secundaria. El AR primario se refiere a múltiples pérdidas antes de las cuales la paciente nunca ha tenido un nacimiento vivo, y el AR secundario se refiere a múltiples pérdidas en una paciente quien tuvo un nacimiento vivo previamente.

La mayoría de los casos de aborto recurrente son inexplicados, con un factor causal identificado en menos del 50% de los casos (1). El AR está asociado con anomalías cromosómicas parentales, desórdenes maternos trombofílicos, y hormonales, y anomalías uterinas o endometriales estructurales o funcionales. El análisis histológico de los productos de la concepción de las mujeres con AR ha mostrado tasas mayores de infarto y trombosis.

El pronóstico para un nacimiento vivo en una mujer con AR es 50 a 80% sin intervención con tratamientos basados en la evidencia y atención de apoyo (1).

2.7.2. Evaluación y tratamiento por causa

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) establece que la evaluación clínica puede iniciarse después de dos pérdidas gestacionales del primer trimestre, y define el embarazo como un embarazo clínico documentado por ultrasonido o examen histopatológico. No obstante,

la ASRM mantiene que el umbral de 3 o más pérdidas gestacionales debe seguir siendo usado para estudios epidemiológicos (12).

Con una evaluación completa, un diagnóstico causal del AR podrá ser hecho solo en el 50% de las pacientes (1). A continuación se expone una revisión de factores causales de AR que incluye la evaluación recomendada basada en la evidencia para cada una de ellas.

a. Causas anatómicas

Las anomalías uterinas congénitas y adquiridas son encontradas en el 10-15 % de las mujeres con AR, y en el 7% de todas las mujeres en edad reproductiva. La evaluación uterina en estas mujeres es ampliamente aceptada e incluye la histerosalpingografía (HSG), la histerosonografía con salino, el ultrasonido tridimensional, la histeroscopia diagnóstica o la resonancia magnética.

Las anomalías uterinas congénitas son asociadas con pérdidas del segundo trimestre y otras complicaciones obstétricas, tales como parto pretérmino, mal presentación fetal, y alta tasa de parto por cesárea. A pesar de que el rol de las anomalías uterinas en las pérdidas del primer trimestre es debatida, la evaluación de la cavidad uterina es ampliamente considerada una parte de la evaluación de AR (1).

Estas anomalías müllerianas incluyen al útero unicorno, bidelfo, bicorne, septado y arcuado. Una revisión de varios estudios retrospectivos y observacionales (1) encontró que las anomalías congénitas están presentes en 4.3% de la población general de mujeres fértiles y en 12.6% de pacientes con AR definido como 2 o más pérdidas. La tasa más alta de aborto ocurrió en pacientes con útero septado (n=499, 44.3% de abortos) y bicorne (n=627, 36% de pérdidas). La resección quirúrgica de los septos uterinos ha mostrado efectos beneficiosos (n=366, tasa de nacidos vivos 83.2%).

El manejo clínico de las pacientes con AR con anomalías uterinas adquiridas, tales como adherencias intrauterinas, pólipos y fibromas, es debatida. Se postula que los miomas submucosos pueden impedir la implantación ya sea por su ubicación, por la receptividad endometrial pobre o su degeneración, la cual conlleva la producción elevada de citoquinas. Las adherencias uterinas pueden llevar a un riesgo incrementado de aborto por asociarse a endometrio insuficiente para soportar el desarrollo de un embarazo. No hay estudios controlados randomizados que demuestren

que la intervención quirúrgica disminuya la tasa de aborto subsecuente; sin embargo, el consenso es que la corrección histeroscópica de estos defectos debe ser considerada debido al potencial impacto en la fertilidad subsecuente, aborto y resultados de embarazo.

b. Síndrome antifosfolípido (SAF)

El síndrome antifosfolípido está asociado con AR. Aproximadamente el 5 a 20% de las pacientes con AR tendrán anticuerpos antifosfolípidicos (aPL) positivos (1,14). Los aPL actualmente aceptados como parámetros diagnósticos son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anti B2 glicoproteína 1. Estos anticuerpos tienen varios efectos deletéreos sobre el trofoblasto en desarrollo, incluyendo (14):

- Inhibición de la diferenciación del citotrofoblasto veloso e inhibición de la invasión del citotrofoblasto extraveloso dentro de la decidua
- La inducción de la apoptosis del sincitiotrofoblasto
- Iniciación de la vía de inflamación materna en la superficie del sincitiotrofoblasto.

Los autores de los lineamientos de consenso internacional sobre los criterios de clasificación del SAF recomiendan tamizar los siguientes eventos clínicos por anticuerpos antifosfolípidos:

- Pacientes con 3 o más abortos espontáneos inexplicados antes de la semana 10 de gestación
- Una o más pérdidas espontáneas de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas
- Historia de parto pretérmino de un feto morfológicamente normal antes de la semana 34 en presencia de preeclampsia severa o insuficiencia placentaria (restricción de crecimiento intrauterino).

El tratamiento del SAF documentado consiste en una dosis baja de aspirina (usualmente 81 mg/día) y heparina (usualmente 5000 U vía subcutánea dos veces al día) iniciadas con la prueba de embarazo positiva (2, 5). La evidencia más fuerte para tratar el SAF es la tasa de nacimientos vivos de 74.3% en pacientes tratadas (n=70) con aspirina y heparina comparada con 42.9% (n=70) con aspirina sola (3, 15).

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) no ha sido establecida como una alternativa efectiva (4), a pesar de que la HBPM puede prevenir las complicaciones obstétricas del SAF por mecanismos independientes de su conocida propiedad anticoagulante efectiva para inhibir la trombosis (14). Algunos de estos mecanismos son:

- Impedir directamente la unión de aPL con las células trofoblásticas y restaurar la invasión trofoblástica normal y la diferenciación inhibida por los aPL
- Potencialmente regular la apoptosis en los explantes placentarios al incrementar los niveles de Bcl-2, una proteína anti-apoptótica
- Prevenir la activación del complemento in vitro, una acción que podría proteger la placentación normal del daño inflamatorio
- Incrementar metaloproteinasas en las células trofoblásticas, lo cual podría promover la invasión trofoblástica.

Sin embargo, se requieren estudios grandes y randomizados para determinar diferencias en resultados con HBPM y bajas dosis de aspirina en comparación con el tratamiento de heparina no fraccionada y baja dosis de aspirina en pacientes con SAF.

La administración de prednisona no mejora los resultados y puede ser asociada con mayor riesgo de hipertensión gestacional y diabetes gestacional. Múltiples ensayos randomizados grandes que examinaron el uso de la heparina y la aspirina en mujeres con AR que no reunían los criterios estrictos para SAF, no encontraron diferencia en los resultados clínicos. De forma que, el uso de heparina y aspirina debe ser limitado únicamente a las mujeres que reúnen los criterios clínicos y de laboratorio para SAF (5).

c. Función tiroidea

La disfunción tiroidea puede asociarse con pobres resultados obstétricos (11). El hipotiroidismo clínico no tratado (TSH elevada y niveles de T4 disminuidos) está asociada con resultados pobres obstétricos, incluido aborto, parto pretérmino, bajo peso al nacer e hipertensión gestacional.

El hipotiroidismo subclínico (TSH sérica elevada pero t4 libre sérica normal) ha sido asociado con parto pretérmino, mayor número de admisiones a la UCI neonatal, y distrés neonatal pos parto.

Algunos estudios han encontrado que pacientes eutiroides con enfermedad tiroidea autoinmune (anticuerpos tiroideos positivos en presencia de TSH normal y niveles de T4 normales) tienen un riesgo mayor de aborto y AR. Otros estudios retrospectivos han fallado en demostrar una tasa de aborto mayor en mujeres con anticuerpos tiroideos positivos comparadas con aquéllas sin estos anticuerpos.

El hipertiroidismo materno inadecuadamente tratado ha sido asociado con parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino, preeclampsia, falla cardíaca congestiva y muerte fetal, pero no ha sido asociado con AR.

Un estudio prospectivo randomizado (10) encontró mayores complicaciones del embarazo en mujeres con niveles de TSH $> 2,5$ mIU/L en el I trimestre con o sin la presencia de anticuerpos tiroideos. Datos retrospectivos soportan estos hallazgos, y la corrección del hipotiroidismo antes del embarazo garantiza los resultados vistos en la mujer eutiroides. Sin embargo, algunos estudios contradicen estos hallazgos.

A pesar de que la evidencia varía, las guías prácticas del consenso de la Sociedad de Endocrinología en el 2012 "Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum" (11) recomiendan:

- Tamizar todas las mujeres antes del embarazo o con nuevo embarazo que tienen alto riesgo de disfunción tiroidea, incluidas aquéllas con una historia de aborto
- Repetir la prueba para confirmar el resultado de la TSH prenatal mayor de 2,5 mIU/L
- Administrar reemplazo de T4 para lograr un nivel de TSH pregestacional menor de 2,5 mIU/L
- Si la TSH es 2 a 10 mIU/L, está recomendada la dosis inicial de T4 en 50 mcg diarios o más
- El reemplazo de T3 no está recomendado
- El monitoreo de los niveles de TSH cada 4 a 6 semanas con ajustes en la dosis, o al menos una vez por trimestre
- Para las pacientes que están tomando levotiroxina antes de la concepción, se debe incrementar 30% el reemplazo para suplir las demandas del feto, indicando la ingesta de 2 dosis extra por semana
- La mayoría de las mujeres retornaran a su dosis pregestacional de T4 después del parto

El tamizaje universal de la función tiroidea para la mujer saludable antes del embarazo no está actualmente recomendado. No obstante, los clínicos deberían tamizar por disfunción tiroidea las pacientes con base en las recomendaciones anteriormente enumeradas.

El tamizaje para las pacientes con AR incluye TSH y anticuerpos peroxidasa tiroidea (11). Las guías de la ASMR para el tratamiento del AR establecen que, a pesar de que valores de TSH de 4 a 5 mUI/L sean considerados normales, por consenso los valores de TSH mayores de 2.5 mIU/L deben considerarse fuera de rango normal y deben ser manejados en pacientes con AR (12).

2.7.3. Otras condiciones hormonales

La diabetes pobremente controlada está asociada con pérdida gestacional. Niveles altos de hemoglobina glicosilada (especialmente mayores de 8%) han sido asociados a un mayor riesgo de aborto y malformaciones congénitas.

Los niveles elevados de prolactina (hiperprolactinemia) han sido asociados con mayor riesgo de aborto. Las teorías de esta asociación involucran la habilidad de la prolactina de alterar el eje hipotálamo-hipófisis-ovario lo que resulta en deterioro de la foliculogénesis y la maduración del oocito, y en su participación en la implantación en la fase lútea. El uso de un agonista de dopamina (bromocriptina) para normalizar los niveles de prolactina antes del embarazo en las pacientes con una historia de AR (2 o más abortos) ha mostrado mejoría de los resultados del embarazo con una tasa de nacidos vivos de 85.7% en el grupo tratado comparado con 52.4% en el grupo no tratado (1).

La progesterona en la fase lútea es esencial para la implantación y desarrollo del embarazo temprano, pero la evaluación e interpretación de una inadecuada fase lútea es problemática. El uso de las pruebas histológicas y bioquímicas para el diagnóstico son imprecisas y no reproducibles. La biopsia de endometrio rutinaria para la fase lútea en la actualidad no es recomendada. Los nuevos marcadores de la receptividad endometrial están aún en investigación, y no se consideran parte de la evaluación estándar del AR hasta evidencia adicional. Las concentraciones séricas de la progesterona tampoco son reflejo de los valores tisulares endometriales de la progesterona, y no son predictivas de los resultados del embarazo.

A pesar de que los suplementos de progesterona exógena parecen no disminuir el riesgo de aborto esporádico, en pacientes con 3 o más abortos consecutivos, la administración de progesterona empírica parece tener beneficio (1). En general, las inyecciones intramusculares y los supositorios vaginales son los más ampliamente usados. El inicio de la administración de progesterona después de una prueba de embarazo positiva podría dar soporte adecuado al embarazo y reducir los costos, los efectos colaterales y la carga emocional de un retraso de la menstruación seguida de una prueba de embarazo negativa si se iniciara desde la fase lútea.

a. Trombofilias hereditarias

La trombosis de las arterias espirales puede afectar la perfusión de la placenta y llevar a pérdida fetal tardía, restricción de crecimiento intrauterino, desprendimiento de la placenta o preeclampsia.

Los desórdenes trombofílicos hereditarios incluidos el factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina, las deficiencias de la proteína C, proteína S y la antitrombina pueden aumentar el riesgo de pérdidas tardías (segundo y tercer trimestres), pero no se han asociado con AR del I trimestre .

El tamizaje por trombofilias está justificado en pacientes con historia personal de trombosis en un contexto sin riesgo, o con un familiar de primer grado con trombofilia conocida o con alta sospecha de la misma. El tamizaje rutinario en la mujer con AR no está actualmente recomendado (13).

b. Infección

A diferencia del aborto espontáneo, ningún patógeno ha sido asociado con AR, por lo cual el tamizaje por agentes infecciosos en pacientes con AR no está recomendado. Tampoco el uso empírico de antibióticos en pacientes asintomáticas con AR no está sustentado por estudios prospectivos randomizados (1).

c. Factor masculino

La contribución masculina en el aborto y el AR es altamente debatida. Algunos estudios han encontrado asociación entre la morfología anormal espermática y el AR, mientras que otros datos no sustentan una asociación.

La aneuploidía espermática y la fragmentación del ADN han sido estudiadas en parejas con AR, pero ninguna asociación ha sido determinada. Un único estudio controlado randomizado mostró mejoría subsecuente en las tasas de nacidos vivos después de varicocelectomía.

El análisis espermático y la referencia al urólogo deben ser ofrecidos a las parejas que tienen largo tiempo tratando de concebir, pero el examen del esperma no debe ser considerado una evaluación de rutina para la pareja con AR.

d. Factores aloinmunes

Los estudios de investigación sobre la asociación del AR con la tipificación del HLA, los factores embriotóxicos, los polimorfismos HLA-G, los anticuerpos antipaternos, los perfiles de citoquinas deciduales y las células natural killer (NK) han sido inconsistentes y no reproducibles. Los tratamientos de inmunomodulación diseñados para evaluar estos parámetros no han demostrado ser efectivos (1).

Los tratamientos diseñados para desarrollar tolerancia inmune, tales como inmunización por glóbulos blancos (conocida como terapia de inmunización linfocitaria) no han demostrado ser efectivos para disminuir el riesgo de aborto (1). El tratamiento inmunosupresor con inmunoglobulina intravenosa ha sido propuesto como tratamiento para el AR, pero no ha demostrado efectividad en estudios randomizados controlados (1).

e. Factores psicológicos y ambientales

A pesar de que la exposición al tabaco no ha sido específicamente ligada a AR, está asociada con función trofoblástica adversa, riesgo mayor de aborto esporádico y otros resultados obstétricos adversos. Otras exposiciones, incluidas el alcohol (3-5 bebidas por semana), cocaína y cafeína (>3

tazas de café por día) han sido asociadas con mayor riesgo de aborto. La obesidad está ligada a pobre resultado obstétrico incluido aborto y AR.

Algunos estudios prospectivos pequeños han demostrado una influencia positiva en pacientes con AR con el uso de soporte psicológico (TLC) con exámenes semanales médicos y ultrasonográficos.

2.7.4. Anormalidades genéticas en AR

a. Translocaciones balanceadas parentales

Las translocaciones balanceadas parentales afectan el 2 a 4 % de las parejas con AR (1,6) . Los tipos más comunes de translocaciones balanceadas son translocaciones recíprocas, las cuales consisten en el intercambio de material genético de un cromosoma a otro, y translocaciones robertsonianas , donde los dos brazos largos de cromosomas acrocéntricos erróneamente comparten el centrómero. Los portadores de translocaciones balanceadas son típicamente asintomáticos pues tiene una cantidad de material normal.

Sin embargo, durante la gametogénesis, la segregación de los cromosomas puede resultar en gametos desbalanceados, lo cual puede llevar a una mayor tasa de abortos o una concepción futura con anomalías congénitas. A pesar de que los portadores de reordenamientos estructurales tienen mayores tasas de pérdidas reproductivas, similares a los pacientes con AR inexplicado, la mayoría de portadores de translocaciones parentales llegarán a tener embarazos exitosos sin intervención. Hasta el 63% de las parejas que se embarazan con translocaciones recíprocas en cualquiera de los progenitores, experimentan un nacimiento vivo con concepción natural, versus un 78.7% de nacimientos vivos en parejas con cariotipos normales (6).

El screening cromosómico genético preimplantación (PGS)de embriones es una terapia propuesta para los portadores de translocaciones parentales; sin embargo, los estudios prospectivos bien diseñados que comparen el manejo expectante con el diagnóstico genético preimplantación en fertilización in vitro (IVF-PGD) o screening genético preimplantación no han sido realizados. Se han publicado varios casos de series que sugieren beneficios que incluyen menos abortos, menor estrés emocional, y embarazos exitosos en menor tiempo. Sin embargo, estos estudios no toman en consideración el costo emocional y financiero de un ciclo fallido o el tiempo que toma preparar un PGS en portadores de translocación.

Fisher y colaboradores (1) publicaron la serie de casos más grande con 192 parejas con una historia de 3 o más abortos que sufrieron IVF-PGD por ser portadoras de translocaciones recíprocas o robertsonianas. El 35% de los ciclos no tuvo un embrión transferible y la tasa de embarazo por ciclo de biopsia embrionaria fue de 25%. La tasa de pérdida gestacional en este corte fue 13%, y la tasa de nacidos vivos por ciclo fue 22%.

Scriven y colaboradores (1) realizaron el único estudio grande de intentos a tratar en una población de portadores de translocaciones. Ellos siguieron 59 parejas con translocaciones recíprocas que sufrieron 1 a 3 ciclos de PGS usando la biopsia embrionaria en estadio de clivaje y el FISH para su translocación. Solo 110 de 132 ciclos iniciados (83%), alcanzaron el estadio de biopsia, y el 26% de los ciclos resultaron en embriones no transferibles. La tasa de nacidos vivos por ciclo iniciado fue 20%. Los investigadores calcularon que, basados en sus datos, las parejas deberían sufrir 3 ciclos para alcanzar una tasa de 50% de nacidos vivos. Este estudio demostró que el 40% de los ciclos iniciados alcanzó la transferencia embrionaria.

Su conclusión fue que las pacientes con alto riesgo de descendencia viable no balanceada se benefician de PGS, pero las parejas con translocaciones con más bajo riesgo de translocaciones pueden concebir más rápidamente sin PGS y tener una tasa de descendencia saludable con embarazos espontáneos. Ellos definieron alto riesgo de descendencia no balanceada por historia personal o familiar de nacido vivo no balanceado con anomalías congénitas. Las parejas con translocaciones balanceadas se benefician de consejería genética para mejorar el entendimiento de su riesgo individual.

b. Aneuploidia y aborto

Investigación extensa muestra que la mayoría (aproximadamente el 60%) de las pérdidas del embarazo esporádicas en el primer trimestre resultan de errores aleatorios cromosómicos numéricos, específicamente trisomías, monosomías y poliploidías (1). Hasta el 90% de los embarazos cromosómicamente anormales se abortan espontáneamente, mientras que solo el 7% de los embarazos cromosómicamente normales se abortan espontáneamente (1).

El análisis de pérdidas del embarazo tempranas también muestra una alta tasa de aneuploidía en pacientes con AR, pero en menor proporción que en abortos esporádicos (16). El riesgo de aneuploidía incrementa con la edad de forma que hasta el 80% de los abortos en pacientes con AR

son mayores de 35 años (8). El tipo y frecuencia de error cromosómico es similar en pacientes con AR en comparación con mujeres con edad reproductiva avanzada (8). El riesgo de aneuploidía en embarazos futuros se incrementa con el número de abortos previos

c. Screening genético preimplantación en pacientes con AR

El screening genético en embriones para pacientes con un mayor riesgo de aneuploidías, ha sido rápidamente adoptado en técnicas de reproducción asistida, aunque la evidencia permanece limitada.

Las primeras investigaciones mostraron una mayor tasa de aneuploidía en los embriones de pacientes con AR en comparación con los controles, que usaron la PGS para otras razones, tales como diagnóstico de enfermedades ligadas al X. Uno de los grupos que usó la biopsia embrionaria en el día 3 y el FISH para el análisis cromosómico, mostró una tasa de 70% de aneuploidía en los embriones de 71 parejas con AR (definidos como 2 o más abortos) contra una tasa de 45.1% en los embriones del grupo control de 28 parejas que usaron el PGS para enfermedades ligadas al X (1).

Munne y colaboradores compararon la tasa de aborto después de IVF-PGS para pacientes con una historia de 3 o más abortos previos con su propia tasa de pérdida esperada basada en la edad y el número de abortos previos. Un total de 58 pacientes con AR (edad promedio de 37 años) tuvieron IVF con biopsia de embrión en el día 3 y FISH para 13,15, 16, 17, 18, 21, 22, X y Y. Después de la IVF-PGS, el 15.7% de los embarazos se abortaron.

Los investigadores calcularon la tasa de pérdida esperada con base en los parámetros de predicción de Brigham y colaboradores. La tasa de aborto esperada para las 58 parejas del estudio era de 36.5% basada en la fórmula de Brigham; sin embargo, la tasa de pérdida observada fue de 16.7% para las pacientes de 35 años o más, la tasa de aborto esperada fue 44.5% pero la observada después de la IVF-PGS fue 12%. Para las pacientes con AR de menos de 35 años no hubo diferencias entre la tasa esperada y la observada (29 vs 23%). La tasa de nacidos vivos por biopsia embrionaria fue de 40% para las pacientes menores de 35 años y 34% para las de 35 años o más. Este estudio sugirió que las mujeres mayores de 35 años se benefician más del PGS que las menores de 35 años.

La tecnología ha avanzado rápidamente en técnicas de reproducción asistida y PGS. Los estudios iniciales examinaron 1 a 2 células del día 3 o estadio de clivaje embrionario y usaron el FISH para comprobar euploidía; sin embargo, el FISH permite el diagnóstico de solo un poco de cromosomas. El PGS se mueve hacia el examen de 4 y 5 células del blastocisto, lo cual disminuye el error debido a mosaicismo. El examen de los 24 cromosomas incrementa la detección de anomalías cromosómicas asociadas con aborto. Los avances son promisorios pero los costos, las tasas de éxito y el número necesario a tratar con el uso de PGS para la paciente individual aún no es claro.

La investigación futura debe tener un alto estándar para proveer la más sólida evidencia. Cualquier intervención que sea recomendada en pacientes con AR, tiene que haber demostrado ser capaz de proporcionar una mayor probabilidad de nacimientos vivos más allá de la no intervención. Por su lado, la IVF PGS parece disminuir el riesgo de aborto al compararla con la concepción natural; sin embargo, la tasa de nacimientos vivos por ciclo iniciado es variable. Ante esto, las cargas emocionales y financieras de la IVF-PGS deben ser sopesadas contra las probabilidades estimadas de nacimientos vivos y el riesgo de un subsecuente aborto sin este tratamiento. El soporte del clínico a través del proceso es esencial independientemente de la escogencia del tratamiento del paciente.

Bibliografía

1. Shahine, L and Lathi, R. Recurrent Pregnancy Loss. Evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin N Am* 42(2015)117-134
2. Kaandorp S, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 (7):CD004734
3. Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database SystRev* 2005; (2):CD002859
4. Ziakos PD Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;115:1256-62

5. Kaandorp SP et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362: 1586-96.
6. Alijotas J, Garrido C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynec survey* 2013;68 (6):445-466
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:S60
8. Marquard K et al. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril* 2010;14 (4):1473-1477
9. Yaslow C, Carney J, Kutteh W. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93: 1234-1243
10. Negro R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-8
11. De Groot L et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98: 1103-11
13. De Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 540-545.
14. Kutteh W, Hinote C. Antiphospholipid antibody Syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014:113-132
15. Empson M, et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholip antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99: 135-144
16. Branch W, et al. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;363:1740-1747

Tema VIII

2.8. Perfil biofísico fetal

2.8.1. Introducción

La meta primaria de la evaluación antenatal es identificar a los fetos en riesgo de lesión intrauterina y muerte, de forma que la intervención y el parto oportuno puedan prevenir la progresión hasta un óbito. A pesar del amplio uso de varias pruebas anteparto, entre ellas el perfil biofísico fetal, existe evidencia limitada para demostrar su efectividad en mejorar los resultados perinatales.

2.8.2. Generalidades del perfil biofísico (PBF)

Con el advenimiento del ultrasonido en tiempo real, Manning y colaboradores describieron por primera vez el PBF en 1980. Tal como estos investigadores lo describieron, el PBF consiste en 5 actividades biofísicas fetales:

- Evaluación de la frecuencia fetal (FCF)
- Movimientos fetales (MF)
- Tono fetal (TF)
- Movimientos respiratorios fetales (MR)
- Volumen de líquido amniótico (LA).

A cada uno de estos componentes, cuando están presentes (normales) se les asigna un puntaje de 2. De forma que el puntaje máximo es 10, no hay puntaje intermedio de 1. (1-7). El perfil biofísico fetal (PBF) permitió una evaluación más completa del bienestar fetal con el potencial de reducir significativamente la tasa de falsos positivos del NST/CST.

2.8.3. Indicaciones clínicas

Los objetivos primarios del PBF son reducir los óbitos y detectar hipoxia tempranamente, de forma que el parto expedito evite el daño fetal que resulta de la asfixia fetal. Kontopoulos y Vintzileos describieron los distintos procesos fisiopatológicos que resultan

en muerte fetal y asfixia (Tabla 2), y propusieron el concepto de prueba fetal anteparto específica, basada en el proceso fisiopatológico particular que tiene lugar en el feto en riesgo.

Tabla 2

Proceso fisiopatológico feto-materno anteparto que tiene lugar en el feto en riesgo de daño neurológico o muerte in útero

Proceso fisiopatológico	Condición materno-fetal
Flujo sanguíneo útero-placentario disminuido	Hipertensión crónica Preeclampsia Enfermedad vascular, renal y del colágeno Mayoría de casos de restricción del crecimiento fetal (<32-34 semanas)
Intercambio gaseoso disminuido	Posdatismo. Algunos casos de restricción del crecimiento fetal (>32-34 semanas)
Aberraciones metabólicas	Hiperglicemia fetal Hiperinsulinemia fetal
Sepsis fetal	Ruptura de membranas Infección intra-amniótica Fiebre materna Infección intra-amniótica subclínica
Anemia fetal	Hemorragia feto-materna Eritroblastosis fetal Parvovirus B19
Falla cardíaca fetal	Arritmia cardíaca Hidrops no inmune Corioangioma placentario Aneurisma de la vena de galeno
Accidentes del cordón umbilical	Enredo de cordón umbilical Inserción velamentosa del cordón Presentación de cordón (procúbito) Cordón umbilical no oligoamnios

Nota: Oyelese Y, Vintzileos A. The uses and limitations of the Fetal Biophysical Profile. Clin Perinatol 2011; 38: 47-54.

Con base en estos procesos fisiopatológicos mencionados, las indicaciones clínicas para vigilancia fetal anteparto con PBF son:

- Restricción del crecimiento intrauterino
- Óbito previo
- Diabetes
- Hipertensión
- Embarazo prolongado
- Ruptura prematura de membranas pretérmino
- Oligoamnios
- Movimientos fetales disminuidos
- Óbito fetal previo
- Lupus eritematoso
- Embarazo múltiple, en particular aquéllos con desórdenes del crecimiento o discordancia
- Colestasis del embarazo

a. Técnicas para realizar el PBF

Se realizan dos pruebas. El ultrasonido en tiempo real evalúa los movimientos corporales gruesos fetales, el tono, los movimientos respiratorios y el volumen de líquido amniótico. Un puntaje de 2 puntos se asigna a cada una de las actividades presentes, y 0 cuando están ausentes después de 30 minutos de observación ultrasonográfica como se describe en la tabla 2.

El ultrasonido del PBF finaliza cuando todas las actividades biofísicas han sido observadas. El máximo puntaje en el sistema de puntaje de Manning es 8/8 en un tiempo máximo de 30 minutos (1-7). El PBF es completado en los primeros 4 minutos en el 90% de las veces, y el promedio requerido para completarlo es menos de 8 minutos. (1) La estimulación vibro-acústica usando una laringe artificial puede acortar el tiempo de la prueba así como el número de pruebas no estresantes.

La medición del LA debe realizarse con el transductor perpendicular al suelo, y las mediciones deben ser hechas en bolsas de LA libres de cordón. Los MR deben ser continuos y durar al menos 30 segundos. Es importante distinguir los MR de los movimientos de jadeo fetal. Los MF deben solamente ser reportados como presentes cuando al menos 3 movimientos de rotación del tronco fetal están presentes en 30 minutos.

Tabla 3
Puntaje del Perfil Biofísico Fetal

Componentes	2 puntos	0 puntos
Movimientos fetales	≥ 3 en 30 minutos. Movimientos simultáneos del tronco y los miembros se cuentan como un único.	<3 movimientos en 30 minutos
Tono fetal	Al menos un movimiento de un miembro de una posición de flexión a una de extensión, con un rápido retorno a la flexión	Miembro fetal en extensión sin retornar a la flexión con el movimiento
Movimientos respiratorios	Al menos 30 segundos de movimientos respiratorios observados en 30 minutos	<30 segundos de movimientos respiratorios en 30 minutos
Líquido amniótico	Al menos un pocket de líquido amniótico de 2cm x 2 cm en dos planos perpendiculares	Ningún pocket de al menos 2 cm x 2cm
Frecuencia cardíaca fetal	Al menos 2 aceleraciones (de >15 latidos de al menos 15 segundos) en 40 minutos	<2 aceleraciones en 40 minutos

Nota: Oyelese Y, Vintzileos A. The uses and limitations of the Fetal Biophysical Profile. Clin Perinatol 2011; 38: 47-54

La segunda prueba es realizar un NST. Este es un trazo continuo de la frecuencia cardiaca fetal. La frecuencia cardiaca basal normal es de 110 a 160 latidos por minuto. El NST es considerado reactivo cuando hay 2 o más aceleraciones (un incremento corto en la FCF de > 15 latidos por minuto, de al menos de 15 segundos). Para gestaciones menores de 32 semanas, los criterios para calificar las aceleraciones son más de 10 latidos por minuto por al menos 10 segundos (1). A un NST reactivo se le asignan 2 puntos en el PBF.

Cuando las 4 variables ultrasonográficas son normales, el NST puede ser excluido puesto que suma poca precisión predictiva al PBF (2).

Vintzileos y colaboradores propusieron un sistema de puntaje alternativo para los fetos que mostraban algunas actividades biofísicas insuficientes para un puntaje de 2, bajo el supuesto de que estos fetos eran ligeramente diferentes de aquéllos que mostraban una total ausencia de tales actividades biofísicas (ambos con un puntaje de 0 de acuerdo al PBF de Manning). En este sistema de puntaje, los puntajes intermedios de 1 eran dados cuando un feto mostraba algo de actividad que no califica para un puntaje de 2, en un intento de determinar para cada componente un mínimo de normalidad. Además, estos investigadores admitieron un sexto componente del sistema de puntaje del PBB, el grado placentario, de forma que este sistema el máximo puntaje posible era 12 (1).

b. Racionalización del perfil biofísico fetal

El PBF está basado en el principio de que las actividades biofísicas son controladas por centros en el cerebro fetal que son sensibles a distintos grados de hipoxia. La presencia de una actividad biofísica particular es tomada como evidencia que el centro responsable de la actividad está intacto y no ha sido sujeto a hipoxia y acidosis. No obstante, la ausencia de una actividad biofísica particular no necesariamente significa que el centro es disfuncionante debido a compromiso fetal.

Las actividades biofísicas son sujetas a periodicidad. La ausencia de una actividad biofísica puede simplemente indicar que la prueba fue realizada durante un ciclo de sueño. Por otro lado, los medicamentos depresores maternos pueden ocasionar supresión de las actividades biofísicas.

El tiempo de aparición de cada una de las actividades biofísicas es distinto. La primera actividad biofísica en aparecer es el tono fetal, controlado por un centro en la corteza-subcorteza, el cual aparece aproximadamente a las 8 semanas de gestación. El centro de los movimientos fetales en los núcleos de la corteza se activa a las 9 semanas.

Los movimientos respiratorios fetales, controlados por un centro en la superficie ventral del cuarto ventrículo, aparecen aproximadamente a las 21 semanas, y la reactividad de la frecuencia cardíaca fetal, regulada por el hipotálamo posterior y la médula, inicia hacia el final del segundo trimestre o a inicios del tercer trimestre. La proporción de los NST que son reactivos aumenta con la edad gestacional hacia las 40 semanas. Conforme los embarazos sobrepasan las 40 semanas, los movimientos respiratorios y el volumen de líquido amniótico disminuyen.

La reactividad de la FCF, los MF, el tono y los MR son marcadores agudos del bienestar fetal mientras que el volumen del LA es un marcador crónico.

Las últimas actividades biofísicas que aparecen en la vida fetal son las primeras en desaparecer cuando el feto llega a estar comprometido por acidemia o infección. Este concepto de “hipoxia gradual” fue inicialmente descrito por Vintzileos y colaboradores. Los centros más sensibles a la hipoxia fetal son los responsables de la reactividad de la FCF y los centros respiratorios. Estos autores demostraron que la reactividad de la FCF y los MR eran abolidos cuando el pH fetal era menor de 7.2, mientras que los MF y el tono eran abolidos con un pH menor de 7.1 (1). La ausencia de tono fetal, la última actividad biofísica en desaparecer cuando hay compromiso fetal, está asociada con una tasa de muerte perinatal más alta (42.8%) que la ausencia de cualquier otra actividad biofísica (1).

c. El puntaje del PBF es inversamente relacionado con la acidosis fetal

Vintzileos y colaboradores midieron el pH (arterial y venoso) del cordón umbilical inmediatamente después de la cesárea en 124 embarazadas a quienes se les había realizado un PBF en las 6 horas previas. Definieron como acidemia en el cordón umbilical arterial un $\text{pH} < 7.2$. Demostraron que el deterioro del estado ácido base fetal estaba asociado con puntajes bajos del PBF (1).

Manning (3,4) encontró una relación inversamente significativa entre el puntaje del PBF y la mortalidad perinatal y la morbilidad perinatal seria (trazos de monitoreo no tranquilizantes, Apgar bajos, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, convulsiones neonatales, encefalopatía hipóxico- isquémica y restricción intrauterina severa). A la vez, describe una relación inversa entre el puntaje del último PBF y la incidencia de la parálisis cerebral infantil (PCI).

Ribbert y colaboradores realizaron el PBF en 14 fetos severamente restringidos y reportaron que el PBF correlacionaba con la presión de oxígeno sanguínea fetal (pO_2), el pH y la saturación de oxígeno (1,4). Estos investigadores encontraron que la reactividad de la FCF era comprometida cuando el pH disminuía del promedio apropiado para la gestación (Δ pH) por debajo de -2DS. Cuando los valores del Δ pH caían por debajo de -3 DS, los movimientos respiratorios eran comprometidos. Los MF y el tono fueron comprometidos cuando los valores del Δ pH caían por debajo de -4DS. Estos hallazgos confirman que el PBF predice el grado de acidemia. Estos hallazgos dan soporte al concepto de hipoxia gradual. La reactividad de la FCF y los MR son las primeras actividades biofísicas en llegar a estar comprometidas en respuesta a la hipoxia/acidemia, y conforme la hipoxia y la acidemia empeoran, los MF y el tono llegan a comprometerse.

De los componentes biofísicos individuales, la reactividad de la FCF y los MR han tenido sensibilidades y valores predictivos negativos del 100% que sugieren que cualquiera de las dos variables biofísicas es una escogencia razonable para descartar acidemia fetal en el momento de la prueba. La combinación de un NST no reactivo y la ausencia de MR deterioran la especificidad y el valor predictivo positivo a 92 y 71% respectivamente. La ausencia de tono fetal ha tenido el valor predictivo positivo (100%) más alto para acidemia fetal pero baja sensibilidad (45%), una observación que sugiere que el tono fetal solo no es una buena prueba de tamizaje para la acidemia fetal (1).

d. El significado del oligamnios

Independientemente de la etiología, los fetos de embarazos complicados con oligoamnios están en riesgo de resultados adversos perinatales. El volumen de LA reducido incrementa

el riesgo de accidentes de cordón. En pacientes con embarazos de alto riesgo se han descrito tasas de mortalidad perinatal de 1.97 en 1000 en la presencia de volumen de LA normal (bolsa máxima >2cm y <8cm) en comparación con 37.7 en 1000 y 109.4 en 1000, respectivamente en fetos con LA marginal (bolsa máxima de 1-2 cm) o disminuido (bolsa <2cm). Los embarazos mayores de 34 semanas con oligoamnios tiene un riesgo incrementado de inducción de la labor, patrones de FCF no tranquilizantes, cesáreas, aspiración de meconio, admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatal, óbitos y muerte neonatal.

e. Impacto del PBF en la mortalidad perinatal

Manning y colaboradores reportaron su experiencia con 44828 PBF en 19221 embarazos de alto riesgo. La tasa de muerte intrauterina entre los fetos sin anomalías después un PBF normal fue 0.726/1000 (14 muertes) o sea una tasa de falsos negativos de 0.07% (1-3). De éstos, aproximadamente un tercio resultó de prolapso de cordón, condición que no puede ser predicha por la evaluación de un PBF. Si estas muertes debidas a prolapso de cordón son excluidas, la tasa de muerte puede haber sido tan baja como 0.518/1000 (1). Casi la mitad de las muertes anteparto ocurrieron 5 a 7 días después de un resultado de PBF normal. Con base en este hallazgo, se recomienda actualmente que le PBF se realice dos veces por semana en un intento para reducir la mortalidad perinatal.

Baskett y colaboradores en un estudio de 4148 fetos encontraron una tasa de mortalidad perinatal global de 7.6/1000. Fetos con un PBF normal (puntaje de 8 a 10) tuvieron una mortalidad de 1/1000, mientras que fetos con un puntaje de 6 tuvieron una mortalidad perinatal de 31.3/1000. Aún más importante, los fetos con un PBF con un puntaje de 0 a 4 tuvieron una mortalidad perinatal extremadamente alta de 200/1000.

f. El PBF y los resultados a largo plazo

Se ha encontrado una relación inversa, exponencial y altamente significativa entre el último PBF y el desarrollo de parálisis cerebral (3,4).

g. Perfil biofísico modificado

Por la buena sensibilidad del NST a la acidemia fetal, ha sido propuesto como el marcador agudo único para la evaluación fetal en combinación con el volumen de LA, un marcador crónico. Esta combinación es conocida como PBF modificado.

A partir de un gran estudio prospectivo observacional con 15.842 mujeres de alto riesgo a las que se les realizó un PBF modificado, se estableció una tasa de falsos negativo de 0.8 por 1000 mujeres probadas (1,2). La tasa de falsos positivos fue alta, alcanzando 60%.

El único estudio randomizado cuyo objetivo fue evaluar el PBF modificado fue pequeño, con una población de 145 mujeres de bajo riesgo con embarazo de más de 42 semanas de gestación aleatoriamente randomizadas para un PBF completo o PBF modificado. Los resultados anormales fueron mayores significativamente en el grupo del PBF completo (47.2% vs 20.5%. No hubo diferencias en los resultados neonatales, en gases de cordón o en los resultados relacionados con la labor o el parto, pero una tendencia a mayores intervenciones obstétricas en el grupo del PBF completo.

Actualmente, existe evidencia limitada para recomendar el PBF modificado frente al PBF completo. Ambos poseen una tasa de falsos negativos similar y una tasa de falsos positivos menor en comparación con el NST solo. La ventaja es que consume menos tiempo y requiere menos entrenamiento técnico. Cuando el resultado es anormal, está indicada una evaluación adicional, que incluye un PBF completo, ultrasonido Doppler (2,3).

h. El PBF y la ruptura pretérmino de membranas

Vintzileos y colaboradores compararon el PBF en mujeres con ruptura prematura de membranas (RPPM) con mujeres con membranas intactas en edades gestacionales entre 25 y 44 semanas. Ellos no encontraron diferencias en los puntajes totales del PBF entre los dos grupos. Sin embargo, encontraron una frecuencia mayor de volumen de LA reducido, NST reactivos y ausencia de MR en pacientes con RPPM.

Los mismos autores encontraron que los PBF con puntajes anormales (<8) en fetos con RPPM, estaban asociados con tasa globales de infección de 93.7%, mientras que la tasa

de infección global en embarazos con un PBF normal (>8) fue solo de 2.7%. Concluyeron que los puntajes anormales del PBF son altamente predictivos de morbilidades infecciosas (corioamnioitis clínica, posible sepsis neonatal y sepsis neonatal) cuando el intervalo entre el PBF anormal y el parto es de 24 horas o menos.

En fetos con severa infección evidenciada por sepsis neonatal (definida como infección confirmada por cultivo de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo), los MF y el tono fetal estuvieron comprometidos, mientras que los fetos con posible sepsis neonatal (evidencia de infección pero con cultivos negativos) tuvieron MR ausentes y NST no reactivos. Debido a que no hubo diferencia en los valores del pH arterial del cordón umbilical entre los casos infectados y los no infectados, se atribuyó el compromiso de las actividades biofísicas a la infección y no a la acidemia.

Además, las pacientes con RPPM y oligoamnios severo (bolsa mayor de <1 cm) tuvieron la más alta frecuencia de corioamnioitis clínica (47.3%), posible sepsis neonatal (26.3%) y sepsis neonatal (31.5%), comparada con 9.2, 3.7 y 1.8% respectivamente en pacientes con una bolsa de LA mayor de 2 cm.

En estudios retrospectivos, de pacientes con RPPM y NST realizados cada 24 a 28 horas como parte del PBF, aquellas que tuvieron un NST reactivo y subsecuentemente convirtieron a NST no reactivo, desarrollaron una infección intra-amniótica clínica en casi 90% de los casos. Los MR también han demostrado predecir la ausencia de infección en pacientes con RPPM. Basados en esta habilidad de los MR cuando se compararon con la amniocentesis, Vintzileos y colaboradores ha sugerido que el PBF diario podría reemplazar a la amniocentesis en la predicción de infección en pacientes con RPPM.

Al menos las dos terceras partes de los estudios que han examinado la relación entre los puntajes del PBF en RPPM e infección perinatal, han demostrado la correlación entre ambos. En todos ellos, el PBF se realizó diariamente. La infección intra-amniótica con *Mycoplasma hominis* no necesariamente se asoció con un PBF anormal.

Algunos autores no han encontrado similares resultados, de forma que el efecto de la infección subclínica en el resultado del PBF es controversial. A pesar de que éste es usado

para diagnosticar infección fetal o corioamnioitis, no se tiene evidencia suficiente de que sea un test sensible para la detección de infección subclínica. (3).

i. Medicamentos y el perfil biofísico fetal

Varios medicamentos usados en el embarazo pueden afectar el PBF. Estos incluyen esteroides, agentes B-adrenérgicos y sulfato de magnesio. (3)

El estudio del efecto del uso de 2 dosis de betametasona sobre las actividades biofísicas del PBF, ha demostrado aproximadamente un 80 a 90% de reducción en los MR por 48 horas, así como un 50% de reducción en los movimientos corporales fetales (1). El tono fetal y el volumen de LA permanecieron estables. La disminución de la variabilidad de la FCF en el NST fue mayor en el día 2 y 3 posterior a la administración de los esteroides. La mitad de los fetos tuvieron un PBF de 6/8 o 4/8; no obstante, tras 96 horas todos los puntajes del PBF retornaron a lo normal. Los patrones de onda de la velocidad de flujo de las arterias umbilical y cerebral media, y la del ductus venoso no se alteraron (3).

Los efectos del sulfato de magnesio administrado intravenosamente (IV) sobre el PBF es variable. Algunos estudios no han encontrado efectos significativos en el PBF. Otros han descrito que aproximadamente la mitad de los fetos desarrollan NST no reactivos y la mayoría disminuyen los MR después de su administración IV.

Se ha descrito que el uso de terbutalina e indometacina incrementa los MR pero no tiene otros efectos en el PBF.

j. Limitaciones del PBF

El PBF es una poderosa herramienta en la evaluación de la salud fetal, y alcanza una máxima eficacia clínica cuando se interpreta tomando en cuenta la edad fetal, los factores obstétricos y maternos. Por eso, a menudo es mal entendido y subutilizada en las siguientes situaciones:

- El uso del puntaje total sin ninguna consideración de sus componentes individuales. Por ejemplo, un puntaje de 6/8 donde se restan 2 puntos por un oligoamnios severo, es diferente de 6/8 donde los 2 puntos son perdidos por carencia de MF estando los MR presentes.
- El uso del mismo intervalo de prueba para todos los casos. Esta conducta puede resultar inapropiada. A pesar de que el puntaje del PBF es generalmente considerado confiable por 1 semana, en ciertas condiciones de alto riesgo incluidas la diabetes mellitus T1, la restricción de crecimiento y el posdatismo, se puede requerir una mayor frecuencia en la prueba.

Es ampliamente recomendado que un test no tranquilizante se repita en 24 horas. No obstante, este abordaje probablemente aumenta la probabilidad de llevar a compromiso fetal adicional o muerte fetal. Con base en ello, los autores del PBF recomiendan extender el periodo de prueba más allá de 30 minutos en lugar de repetir la prueba, con lo cual se podría diferenciar entre el feto comprometido y aquel con las actividades biofísicas ausentes debido a periodicidad.

El PBF es a menudo realizado sin un NST y aun así, ser considerado adecuado. Esto tiene el potencial de pasar desapercibidos a los fetos en riesgo de muerte por accidentes de cordón, pues las desaceleraciones variables de la FCF podrían ser el único signo de alarma en fetos con riesgo de un accidente de cordón.

Es importante que el PBF sea realizado correctamente. A menudo, el operador sin experiencia y una técnica defectuosa son los responsables de una evaluación incorrecta de las actividades biofísicas sobre las que se basan decisiones de manejo inapropiadas.

k. Algoritmo sugerido para el PBF

El plan de vigilancia anteparto debe ser apropiado para las circunstancias del embarazo individual y el proceso fisiopatológico subyacente.

El ACOG da recomendaciones vigilancia anteparto fetal en embarazos con factores de alto riesgo para acidemia fetal. La edad gestacional recomendada para iniciar el PBF

debe ser la mínima edad gestacional en la cual la intervención con parto se asocie a posibilidad de sobrevida en dicho centro hospitalario. Esta edad gestacional en la mayoría de los centros es de 24 a 25 semanas. Sin embargo, si no hay riesgo de compromiso fetal temprano, se puede iniciar entre las 32 y 34 semanas.

Un PBF con un puntaje de 8 a 10/10 se debe de repetir periódicamente cada semana hasta el parto cuando la condición de alto riesgo persiste, incluso algunos expertos recomiendan hacerlo en intervalos más cortos individualizando el caso. Cualquier deterioro significativo requiere una reevaluación fetal sin importar cuanto tiempo ha pasado desde el último test.

Un PBF normal anteparto no excluye la necesidad de un test PBF intraparto. La inducción de la labor se podría intentar con un PBF anormal siempre y cuando el monitoreo continuo de la fetocardia y las contracciones sea tranquilizante. Se indicaría la cesarea en el caso de desaceleraciones tardías recurrentes

1. Revisión Cochrane del 2015 sobre el PBF en la evaluación de embarazos de alto riesgo

Se realizó búsqueda en los registros de Cochrane, MEDLINE, EMBASE, y CINAHL hasta el 2007 de estudios controlados randomizados o casi randomizados que compararan el PBF con otras formas de evaluación fetal anteparto en mujeres con embarazos de alto riesgo. Fueron incluidos 5 estudios con 2974 mujeres. La mayoría de los estudios no fue de alta calidad.

A pesar de que la incidencia global de resultados adversos fue baja, la evidencia disponible de estudios randomizados es insuficiente para respaldar el uso de PBF como una prueba de bienestar fetal en embarazos de alto riesgo. Los autores no encontraron diferencias entre los grupos en relación con las muertes perinatales (riesgo relativo: RR =1.33, con intervalo de confianza del 95%: IC 95%= 0.6 a 2.98) o en los puntajes de Apgar <7 a los 5 minutos (RR=1.27, IC 95% =0.85 a 1.92).

Los datos combinados de los 2 estudios de alta calidad sugirieron un riesgo incrementado

de cesárea en el grupo de PBF con RR=1.6 con IC 95%= 1.05 a 2.44, con P= 0,03. Sin embargo, el número de mujeres participantes fue relativamente pequeño (n=280).

Los autores concluyen que se requiere evidencia adicional para definir la eficacia del PBF en la evaluación de embarazos de alto riesgo. Además, el impacto del PBB sobre otras intervenciones como la duración de la hospitalización, la morbilidad seria a corto y largo plazo y la satisfacción de los padres, también requiere evaluación adicional.

Bibliografía

1. Oyelese Y, Vintzileos A. The uses and limitations of the Fetal Biophysical Profile. *Clin Perinatol* 2011; 38: 47-54.
2. O’neill, E and Thorp, J. Antepartum Evaluation of the Fetus and Fetal Well Being. *Clin Obstet Gynecol.* 2012, 55(3):722-730.
3. Manning F.. The fetal biophysical profile. *UptoDate* ago 12, 2013.
4. Manning, F. Fetal Biophysical Profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 557-577.
5. Manning, F. Fetal Biophysical Profile. *Obstet Gynecol Clin.* 2002, 45(4): 975-985.
6. Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volumen, biophysical profile, and modified biophysical profile- an overview. *Semin Perinatol* 2008; 247-252.
7. Lalor J, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical Profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. Issue 6 CD 000038.

Tema IX

2.9. Anatomía fetal normal biometría fetal

2.9.1. Fecha de la gestación

De modo habitual y por convenio, los obstetras fechan las gestaciones en semanas a partir de la menstruación, comenzando a partir del primer día del último periodo menstrual normal. El término adecuado para este método de determinación de la fecha de la gestación es edad menstrual (EM). Muchos obstetras también usan el término edad gestacional (EG). En la práctica obstétrica EG y EM se usan como términos intercambiables. Incluso conociendo la edad concepcional, la EM se calculará a partir de la edad concepcional de acuerdo con el supuesto de la ovulación en la mitad del ciclo (edad menstrual= edad concepcional + 14 días).

Antes de la llegada de la ecografía, la EM se establecía mediante los antecedentes menstruales de la paciente, corroborados de ser posible durante la gestación inicial mediante examen físico del tamaño del útero, y se confirmaba en el periodo posnatal mediante exploración física del neonato. Estos 3 parámetros solos o en combinación resultaban claramente imprecisos. Incluso en pacientes con antecedentes menstruales óptimos, una única medida del diámetro biparietal (DBP) en el segundo trimestre resultaba más predictiva de la fecha estimada de parto (FEP) que la calculada a partir del primer día de su último periodo menstrual.

Los estudios ecográficos diseñados para la duración del embarazo se basan en las medidas del feto, empleando el tamaño como indicador indirecto de la EM. El valor de cualquier parámetro biométrico (DBP, perímetro craneal (PC), longitud del fémur (LF), longitud del lóbulo auricular o ancho de las fosas nasales) radica en la facilidad de obtener la medida y la precisión con la que puede predecir la EM.

Las mediciones recomendadas por el American Institute of Ultrasound in Medicine para estimar la EM son DBP, PC, circunferencia abdominal (CA) y LF. Pese al número de medidas ecográficas que se emplean para predecir la EM, es muy importante recordar que se está infiriendo la edad a partir del tamaño, y debe tenerse en cuenta la variabilidad que dicha estimación conlleva. La variabilidad, habitualmente el resultado de un error de

medición o de la variabilidad biológica en el tamaño, se expresa como una desviación estándar de ± 2 , lo que debe ser aplicable al 95% de los fetos de una población normal. Las estimaciones ecográficas de la EM deben referirse en números cardinales. El DBP es mejor predictivo de la FEP que si calculamos la FEP a partir del primer día del último periodo menstrual.

2.9.2. Segundo y tercer trimestres de gestación (14 a 42 semanas)

Las medidas fetales básicas empleadas para estimar la edad son DBP, PC, CA y LF. Con práctica y entrenamiento pueden obtenerse estas medidas con elevado grado de consistencia y precisión. Se evitará realizar medidas a partir de malas imágenes o de las que muestren anomalías fetales.

a. Biometría: Siguiendo las reglas

Cualquier plano de sección a través de un arco de 360° que pase a través del tálamo y del tercer ventrículo es aceptable para medir el DBP. Las reglas para medir el DBP son las siguientes:

- El plano de sección adecuado es a través del tálamo y del tercer ventrículo
- Las calotas deben aparecer lisas y simétricas bilateralmente
- Los cursores se colocan en una de las tres maneras siguientes: borde externo de la pared proximal de la calota a borde interno de la pared distal de la calota; borde interno de la pared proximal de la calota a borde externo de la pared distal de la calota o desde el centro de la pared proximal de la calota hasta el centro de la pared distal de la calota

En sentido estricto, el PC se obtiene mejor a través de un único plano de sección. Por ello el PC es una medida más difícil de obtener de modo consistente. El plano correcto de sección es paralelo a la base del cráneo. De este modo, el plano resulta más cefálico anterior que posteriormente.

Las reglas para medir el PC son las siguientes:

- El plano correcto de sección es a través del tercer ventrículo y del tálamo, en la parte central del cerebro (igual que el DBP), pero la cavidad del septum pelucidum debe ser visible en la porción anterior del cerebro, y el hiato tentorial ha de resultar visible en la porción posterior del cerebro. Algunos describen esta porción anatómica como una “flecha”. La cavidad del septum pelucidum y los cuernos frontales serían las “plumas”, y el tercer ventrículos y el acueducto de Silvio, el “astil”. Las cisternas ambiens y cuadrigeminal y el hiato tentorial serían la “punta”. La calota debe ser lisa y simétrica bilateralmente
- Se colocan los cursores en el borde externo de la pared proximal de la calota y en el borde externo de la pared distal de la calota. La mayor parte de los equipos modernos permite que una elipse generadas por ordenador se ajuste a los márgenes de la calota

La medida de la LF es técnicamente la más sencilla de las medidas biométricas habituales por la naturaleza básicamente unidimensional de ésta. Solo es necesario alinear el transductor al eje longitudinal del hueso para obtener un plano de sección adecuado. No obstante, los errores de medida o los observacionales resultan frecuentes. Para obtener la medida precisa, el transductor debe estar alineado con el eje longitudinal de la diáfisis.

El correcto alineamiento del transductor al eje longitudinal del fémur se asegura demostrando que la cabeza del fémur o el trocánter mayor y el cóndilo femoral se encuentran simultáneamente en el plano de sección. Se miden solo las porciones osificadas de la diáfisis y de la metáfisis. Los extremos cartilagosos, aunque visibles, quedan excluidos. Por lo tanto, las reglas para medir el fémur son las siguientes: se alinea el transductor al fémur y se congela el plano que muestra la cabeza femoral cartilaginosa y el cóndilo distal.

Se colocan los cursores de medida en la unión del cartílago y el hueso, teniendo cuidado para evitar el punto femoral distal.

El PA se mide en un punto en el que se estima el tamaño hepático. El hígado es el órgano más grande del torso fetal y su tamaño refleja alteraciones del crecimiento tanto restricción

del crecimiento como macrosomía. El PA del feto se mide en la posición en la que el diámetro transversal del hígado resulta mayor. Esto puede determinarse ecográficamente en la posición en la que las venas portales derecha e izquierda continúan una con la otra.

Así, las reglas para medir el PA fetal son las siguientes:

- El plano correcto cefalocaudal es la posición en la que las venas portales derecha e izquierda continúan una con la otra. Debe visualizarse la longitud menor del segmento umbilical de la vena portal izquierda
- Después de congelar este plano de sección en la pantalla, se ajusta la elipse al borde de la piel.

b. Diámetro biparental

Es un buen predictor de la EM antes de la semana 20. Así:

- Hadlock, Harrist y Martínez- Poyer demostraron una variabilidad de ± 1 semana (2 DE) en una población con antecedentes menstruales regulares entre la semana 14 y 20
- Person y Weldner y Rossavik y Fishburner recogieron resultados similares en pacientes con fechas de concepción conocidas, igual que hicieron Crespigny y Speirs en una amplia serie de pacientes cuyos datos estaban confirmados mediante la LCN en el primer trimestre de gestación
- Campbell y cols y Waldenstrom, Axelsson y Nilsson en estudios independientes demostraron que el DBP obtenido entre las semanas menstruales 14 y 20 es un mejor predictor de la FEP que una historia menstrual óptima.

Prácticamente todos los estudios demostraron un incremento progresivo de la variabilidad desde la semanas 20 hasta el término.

c. Perímetro craneal

Diversos autores han demostrado que el PC es uno de los parámetros individuales más fiables para la estimación de la EM. Esto se debe a su independencia de la forma de la cabeza y a que supone un equilibrio entre la facilidad de tomar la medida y su validez para estimar la edad. Sin embargo, igual que sucede con los otros parámetros individuales, la variabilidad en la estimación de la edad con el PC incrementa al ir avanzando la EM. Así, Hadlock, Harrist y Martínez-Poyer y Rossavik y Fishburne demostraron que la variabilidad en la estimación de la edad con el PC incrementa al ir avanzando la EM y se alcanza un pico de aproximadamente ± 3.8 (2DE) al final del tercer trimestre.

d. Perímetro abdominal

De las cuatro medidas ecográficas básicas, el PA ha sido el que ha presentado mayor variabilidad. Es probable que esta variabilidad se deba más a un error de medición que a la variabilidad biológica.

A comienzos de la gestación, y en fetos con crecimiento normal, el PA es ligeramente menos preciso en general que el resto de las otras medidas básicas. Al igual que sucede con el resto de los parámetros, la variabilidad a la hora de estimar la EM basada en el PA aumenta a medida que avanza la gestación. Así, en un estudio retrospectivo de pacientes con fechas menstruales corroboradas mediante LCN precoz, Benson y Doubilet observaron una variabilidad de $4 \frac{1}{2}$ semanas (2 DE) al final del tercer trimestre de gestación.

e. Longitud de fémur

Aunque prácticamente todos los trabajos sobre biometría del fémur se han llevado a cabo sobre población blanca, se ha demostrado que tales medidas no sufren modificaciones apreciables en otras razas.

La mayoría de los estudios sugiere que la LF es un predictor preciso de la EM a comienzos del segundo trimestre (2DE= \pm 1 semana), pero una vez más, la variabilidad aumenta a medida que avanza la gestación. Hadlock y cols., y Benson y Doubilet consideraron que la LF era equivalente al resto de los parámetros, en líneas generales, en cuanto a la precisión a la hora de estimar la EM, con un pico de variabilidad de aproximadamente \pm 3.5 semanas al final del tercer trimestre de embarazo.

f. Otros parámetros biométricos

Estas medidas raramente cuentan cuando no es posible obtener la imagen del eje transversal necesario para medir el DBP y el PC, o el plano adecuado para medir el fémur. Por ejemplo:

- Cuando la cabeza está en posición occipital posterior directa, es fácil observar las órbitas, y varios autores han publicado los datos normales para la distancia binocular y para los diámetros interorbital e intraorbital
- Cuando el feto se encuentra en posición occipital anterior directa, la fosa posterior está cerca del transductor y puede apreciarse bien el cerebelo. Hill y cols, publicaron los datos normales del diámetro transversal del cerebelo
- Otras medidas importantes que pueden utilizarse como variables de sustitución para determinar la EM incluyen prácticamente todos los huesos largos de brazos y piernas. Las medidas normales de la longitud del pie (cuyo crecimiento parece alterarse en casos de restricción del crecimiento uterino) y de la clavícula han sido usadas como indicadores de la EM.

g. Final de la gestación

Pese a que la exactitud de la ecografía en el primer trimestre para determinar la EG es de \pm 3 a 5 días y de \pm 7 días para las semanas 12 a 18 de EG, los datos biométricos no son fiables en el tercer trimestre.

Debido a la maduración relativamente lenta del sistema pulmonar fetal en relación con el resto de órganos, el riesgo de síndrome de distrés respiratorio del neonato resulta sin duda elevado incluso en EG cercanas a término. Este riesgo prácticamente desaparece una vez que el feto ha alcanzado las 39 semanas de EG. De hecho, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) especifica criterios estrictos para asegurar la maduración pulmonar en el parto electivo de fetos anteriores a las 39.0 semanas de EM. Si se cumple alguno de estos criterios, el obstetra puede asumir con confianza que hay maduración pulmonar. Estos criterios incluyen:

- Latidos cardiacos documentados durante 20 semanas mediante fetoscopia no electrónico o durante 30 semanas mediante Doppler
- Que hayan transcurrido 36 semanas desde que una prueba de embarazo realizada en la orina para detectar gonadotropina coriónica humana diara positiva según un laboratorio de confianza
- Medida ecográfica de una LCN entre la semana 6 y 11 de gestación que avale una EG actual de 39 semanas o más
- Medida ecográfica entre la semana 12 y 20 de gestación que avale una EG determinada clínicamente de 39 semanas o más.

Mientras no exista algún modo irrefutable de determinar la EM en caso de UFM no conocida y ausencia de medidas ecográficas precoces, el esqueleto puede aportar ciertos indicios respecto a la duración del embarazo. La osificación de los huesos largos comienza en el centro de osificación primario y se inicia al final del periodo embrionario. Los centros de osificación secundarios aparecen más adelante y los del talón y la rodilla preceden al resto. El crecimiento óseo en estos centros se denomina epífisis. La epífisis femoral distal, que no está incluida en la medida de la diáfisis femoral, no puede verse hasta las 28 semanas de EG, pero sí se observa en el 94% de los fetos con 34 semanas de EG y en una proporción mayor aún en los fetos de más edad.

Estos centros de osificación suelen aparecer antes en fetos femeninos. La epífisis tibial proximal no se ve antes de las 34 semanas de EG, pero aparece en el 35% de los fetos de 35 semanas, en el 80% de los de 37 y en el 100% de los fetos con 39 semanas de EG o más. Por tanto, la observación de los centros de osificación femoral distal y de la epífisis

tibial proximal resulta útil para confirmar los datos biométricos y determinar la EG al final de la gestación. El momento de aparición de los centros de osificación epifisarios no es lo bastante preciso como para ser el único parámetro que determine la EM al final del embarazo, pero puede servir de confirmación de la exactitud de los datos biométricos.

Existen marcadores adicionales de la EG. Incluyen diámetro cerebelar transverso y longitud del pie, estado de la placenta, peristalsis del intestino delgado, ecogenicidad colónica y presencia o ausencia de haustras colónicas.

La determinación del estado de la placenta se basa en la ecogenicidad atribuida al aumento de los depósitos de calcio y fibra con el avance de la edad. Según una graduación de 1 a 3, donde 3 representaría la placenta más avanzada o madura, la distribución sería del 45% para el grado 1, del 55% para el grado 2 y del 5% para el grado 3. La correlación entre el grado de la placenta y la madurez pulmonar es muy controvertida y se ha podido apreciar que diferentes alteraciones pueden afectar al aspecto ecográfico de la placenta (por ejemplo hipertensión crónica materna y maduración retrasada con diabetes mellitus e isoimmunización).

Al ir aumentando la EG, la peristalsis del intestino delgado madura dando lugar a ondas peristálticas más vigorosas y de mayor duración. El sistema de graduación para la peristalsis del intestino delgado es la siguiente:

- Grado 0: ausencia de peristalsis en el intestino delgado
- Grado 1: pocas y esporádicas ondas de peristalsis del intestino delgado en hasta tres zonas, discretas y con duración menor de 3 segundos
- Grado 2: ondas de peristalsis intestinal moderadas en más de tres zonas, discretas y con duración mayor de 3 segundos
- Grado 3: ondas de peristalsis intestinal activa y que pueden verse a lo largo del intervalo de observación

La peristalsis intestinal puede verse desde la semana 18 de EG. La peristalsis de grado 1 aparece en el 88% de los fetos antes de la semana 29 de gestación y la de grado 3 en el 80% de los fetos entre las 37 y 38 semanas.

Al avanzar la EG va aumentando el contenido de meconio luminal y hay una reducción de agua, lo que va incrementando progresivamente la ecogenicidad, que resulta susceptible de ser graduada si la comparamos con el aspecto de otras estructuras intraabdominales:

- Grado 0: el aspecto del abdomen es uniforme y no se identifica el colon
- Grado 1: el contenido del colon presenta un aspecto libre de eco; es básicamente igual al de la vejiga y el estómago; pueden identificarse las haustras del colon
- Grado 2: intermedio; el colon está más ecodenso que la vejiga pero menos que el hígado
- Grado 3: el contenido del colon presenta una ecogenicidad básicamente igual a la del hígado.

La ecogenicidad de grado 0 del colon está presente en el 82% de los fetos menores de 29 semanas de EG, pero el grado 3 se ve en el 85% de los fetos mayores de 39 semanas de EG. Por último, las haustras del colon pueden observarse mediante ecografía a partir de la semana 30 de EG; de este modo sirven de marcador independiente de la EG de al menos 30 semanas.

Resulta evidente que existe un punto en la gestación a partir del cual la fiabilidad de los parámetros biométricos para fechar el embarazo no resulta válida y puede conducir a errores importantes. A partir de este momento ya no es posible conocer la EM de la gestación. El empleo de marcadores secundarios como los anteriormente descritos solo puede proporcionar una estimación general de la EG demasiado imprecisa como para permitir la asignación de una fecha exacta. Por lo tanto, la única información fiable que puede obtenerse en las ecografías del tercer trimestre es el peso fetal, y mediante un estudio de seguimiento, si el intervalo de crecimiento es normal o no. Los expertos no se ponen de acuerdo respecto al momento de la gestación en el que las estimaciones de edad mediante ecografía ya no son útiles. No obstante, todos coinciden en que la precisión se va deteriorando rápidamente a partir de la semana 20. El punto exacto de corte es discutible, pero se encuentra entre la semana menstrual 24 y 28.

2.9.3. Anatomía fetal normal

Nuestro conocimiento de la anatomía fetal normal, tal y como se aprecia en las ecografías, sigue siendo un área en considerable crecimiento. Los equipos han ido mejorando y ofreciendo imágenes de mayor calidad y consistencia.

La capacidad de la ecografía para detectar estructuras intrafetales depende del equilibrio entre la resolución espacial y el contraste. No obstante, existen otros parámetros en la imagen fetal que no pueden ser controlados, tales como la posición fetal correcta para obtener el mejor plano topográfico, el hábito corporal de la madre ni la cantidad de líquido amniótico, factores todos ellos que pueden alterar en gran medida nuestra capacidad para discernir la anatomía del feto.

En todas las exploraciones ecográficas a partir del segundo trimestre debe determinarse la posición fetal. Esta posición se hará del modo más preciso posible antes de comenzar a realizar la interpretación de la anatomía fetal, ya que la posición de una estructura influirá en nuestra interpretación. Lo primero que se determina es la orientación fetal general (es decir longitudinal, oblicua, o transversa. Luego se valoran la presentación (cefálica o de nalgas) y la localización de la columna. Si por ejemplo, la columna del feto está en el lado izquierdo de la madre y el feto se encuentra en posición cefálica, podemos deducir que el feto está recostado sobre su lado izquierdo. Por el contrario, si el feto está en posición de nalgas, entonces se apoya en su lado derecho. Esto se invierte en el caso de los fetos en posición cefálica o de nalgas cuando su columna se encuentra en el lado derecho de la madre. En las posiciones transversa y oblicua se aplican las mismas reglas pero con distinta orientación.

Este estudio de la posición fetal es fundamental para la correcta interpretación de la localización abdominal y torácica, y para la identificación de estructuras fetales anómalas.

a. Aparato musculo esquelético

De todas las estructuras del feto, las partes osificadas del esqueleto poseen el mayor nivel de contraste intrínseco, por lo que pueden verse antes y más consistentemente que

cualquier otro órgano.

La posición fetal es fundamental. Los elementos posteriores de la columna fetal pueden verse con claridad si el feto se encuentra en prono o en decúbito, pero son difíciles de apreciar si está en supino. De igual modo, las extremidades se aprecian muy bien si el feto está flotando libremente en el líquido amniótico. La misma extremidad atrapada bajo el feto será bastante difícil de ver.

Las primeras estructuras que se aprecian con consistencia son los centros de osificación del maxilar, la mandíbula y la clavícula, primeros huesos del cuerpo humano en osificarse. La calota puede verse desde finales del primer trimestre. Lo mismo se puede aplicar a los huesos largos de las extremidades superiores e inferiores. A partir de las semanas 15 a 16 de gestación (a veces antes) incluso pueden verse las falanges.

La ecografía no solo tiene la capacidad de visualizar las porciones osificadas del esqueleto fetal, sino también las cartilaginosas. Los extremos cartilaginosos de los huesos largos pueden verse a partir del comienzo del segundo trimestre. De hecho, pueden verse ecográficamente huesos enteros en cartílago.

La mayoría de los huesos del esqueleto apendicular pueden verse a partir del principio o la mitad del segundo trimestre. Una regla general de las imágenes del esqueleto apendicular es que cuanto más proximal es un hueso, antes se identifica. Esta regla no se cumple en manos y pies, donde los metacarpianos y los metatarsianos se ven antes y con mayor facilidad que los huesos del carpo o del tarso. Esto se debe a que los metacarpianos y los metatarsianos se osifican a los 4 meses, mientras que los huesos del carpo y del tarso (a excepción del calcáneo y el astrágalo) siguen siendo cartilaginosos a lo largo de la gestación. El calcáneo y el astrágalo se osifican entre el quinto y sexto mes.

En la mayoría de los casos pueden obtenerse imágenes de escápula, clavícula, húmero, radio, cúbito, metacarpianos y falanges. En un feto normal la tibia y el peroné y el cúbito y el radio terminan distalmente en el mismo nivel. Proximalmente, por supuesto, el cúbito resulta más largo que el radio y la tibia más larga que el peroné. La mano puede evaluarse con mayor precisión que el pie. Con paciencia suelen poderse distinguir el pulgar y los cuatro dedos restantes. Es frecuente que la mano se encuentre cerrada en forma de puño,

lo que puede dificultar la cuenta de los dedos.

Al final del tercer trimestre es posible identificar en los fetos los centros de osificación epifisaria femoral distal y tibial proximal. Sabemos que la osificación de estas epífisis, tal y como se ve en las radiografías, es un indicador de madurez fetal. En general, apreciar un centro de osificación epifisaria femoral distal indica una edad gestacional de al menos 33 semanas. De modo análogo, los mismos datos indican que demostrar un centro de osificación epifisaria tibial proximal supone una edad gestacional de al menos 35 semanas. Estos centros de osificación suelen aparecer antes en fetos femeninos.

Muchos huesos del esqueleto apendicular fetal son completamente cartilagosos. Algunos se siguen pudiendo ver mediante ecografía. De hecho, la rótula se ve con bastante frecuencia. Este hueso no comienza a osificarse hasta después del nacimiento. Todos los huesos del carpo y la mayor parte de los del tarso son completamente cartilagosos.

Ver los extremos cartilagosos de los huesos largos ayuda a su medida, a pesar de que la medida de los huesos largos se limita a la porción osificada. Pero si pueden verse ambos extremos cartilagosos del hueso que se desea medir, se garantiza que el plano de sección ha pasado a través del eje mayor del hueso.

Habitualmente también se ven muchos huesos o componentes de huesos del esqueleto axial. En la zona del cráneo es posible apreciar una serie de huesos individuales o un conglomerado. Es fácil identificar las alas mayores del esfenoides y la cresta petrosa, que definen las fosas craneales anterior, media y posterior. Las órbitas se ven sin dificultad. Se han establecido medidas estándar de las distancias interorbitarias fetales para determinar hipotelorismo e hipertelorismo. Es posible ver el contenido de la órbita, incluidos la pared del globo ocular, el cristalino, la grasa retrobulbar, el nervio óptico y los músculos rectos.

Es posible identificar parte del maxilar superior y casi toda la mandíbula, al igual que el reborde nasal óseo. De igual modo, se ven con claridad el frontal, el parietal y la escama del temporal y los huesos occipitales, los huesos que forman la calota. Las zonas cartilagosas de estos huesos, las suturas coronal, sagital y lambda, son habitualmente visibles. También pueden verse las fontanelas. Las suturas y las fontanelas son las

ventanas de acceso a las imágenes del cerebro.

La columna es una estructura de vital importancia para el diagnóstico fetal. Cada vértebra suele tener tres centros de osificación primarios: uno para el cuerpo (centrum) y uno para cada lado del arco neural posterior. Primero se osifican los centros de las zonas torácica inferior y lumbar superior y a continuación se va produciendo la osificación tanto en dirección cefálica como caudal. Por su parte, los centros de osificación del arco neural posterior aparecen en una dirección cefalocaudal.

El arco neural posterior comienza a osificarse (reflejos de alta amplitud reconocibles ecográficamente) en la base del proceso transversal. La osificación siguiente del arco neural progresa anteriormente en los pedículos, y posteriormente en las láminas. La progresión de osificación de las láminas es más importante para el diagnóstico de los defectos del tubo neural porque la espina bífida constituye la lesión dismórfica de los defectos vertebrales abiertos más consistentemente demostrable. Esta alteración se reconoce en la ecografía por un ensanchamiento externo anómalo de los centros de osificación del arco neural posterior. La situación ideal para confirmar la normalidad consiste en observar lo contrario a este cuadro patológico (es decir, la angulación hacia dentro de las láminas).

Esto es lo que sucede cuando la osificación visible está presente en la lámina normal. Por desgracia, la osificación de las láminas resulta insuficiente para percibir la angulación hacia dentro de los centros de osificación del arco neural posterior, durante el importante momento de la gestación en el que debe realizarse este diagnóstico ecográfico (edad gestacional de 18 a 22 semanas). Esto cobra especial relevancia al tener en cuenta la localización más frecuente de estas lesiones (es decir, las zonas lumbar y sacra). La osificación de las láminas en la zona cervical de los fetos se identifica con facilidad entre la semana 18 y la 19 de edad gestacional, mientras que la osificación torácica de las láminas solo se ve parcialmente en dichas semanas.

Las vértebras torácicas demuestran consistentemente la osificación parcial de las láminas entre las semanas 20 y 22; la zona lumbar no presenta un grado similar de osificación hasta las 22-24 semanas. Solo después de la semana 25 hay una osificación consistente

del arco en la zona sacra. La posición del feto (prono o decúbito) no parece afectar de modo importante a la capacidad de discernir el grado de osificación del arco neural, aunque la posición en prono suele dar imágenes más nítidas. Si el feto está en supino no puede realizarse un examen adecuado del arco neural posterior.

La columna puede apreciarse tanto en el plano longitudinal como en el transversal. Aunque ambos planos son importantes, el plano axial transversal muestra mejor la anatomía. En los planos de sección longitudinal los elementos posteriores se ven como bandas de ecos «paralelas». En realidad no son exactamente paralelas, ya que se ensanchan en la zona cervical superior y convergen en el sacro. Además, la exploración cuidadosa puede mostrar un ligero ensanchamiento de la zona lumbar. Es importante no confundirlo con un estado patológico.

Los planos de sección axiales transversales son necesarios para asegurar que las imágenes de toda la columna se han realizado segmento a segmento. En el extremo caudal se pueden utilizar los centros de osificación isquiales a modo de puntos de referencia para asegurar que se ha alcanzado el extremo caudal de la columna. En fetos más avanzados lo habitual es poder apreciar con claridad la anatomía de la columna y del canal neural.

Se dedica poco esfuerzo al sistema músculo-esquelético fetal, a pesar de que pueden verse con apreciable claridad muchos músculos y grupos musculares. En términos generales los músculos normales son bastante hipoeoicos; a veces incluso lo bastante para parecer colecciones líquidas. Esto es más aparente en la musculatura de la pared abdominal, que puede simular ascitis (pseudoascitis).

b. Aparato cardiovascular

La ecografía Doppler color ha incrementado la capacidad para demostrar vasos fetales de modo consistente.

La circulación fetal comienza en la placenta. En prácticamente todos los fetos del segundo y del tercer trimestre es posible detectar los vasos superficiales (fetales) de la placenta y con la ecografía Doppler color incluso puede apreciarse que dichos vasos penetran en la

sustancia placentaria. Los vasos superficiales se unen en la «inserción» del cordón.

El cordón umbilical normal consta de dos arterias y una vena. Para contar correctamente los vasos del cordón hay que basarse en una sección transversal de dichos vasos. El cordón está casi siempre enrollado y a veces con gran intensidad. Esto da lugar a una amplia variedad de aspectos del cordón. Por definición, estos vasos penetran en el feto por el ombligo e inmediatamente divergen. La vena umbilical se dirige en dirección cefálica; las arterias umbilicales van en dirección caudal y discurren a lo largo del borde de la vejiga urinaria desde su origen en las arterias ilíacas en su camino hacia el ombligo.

La vena umbilical se une a la circulación portal fetal. Como no hay ramas que desvíen la sangre de la vena umbilical, el volumen de sangre placentaria que penetra en el sistema venoso portal es el mismo que el de la vena umbilical. Por ello la vena umbilical y la porción (segmento umbilical) de la vena portal izquierda a la que se une tienen el mismo diámetro. La vena portal izquierda del feto es mayor que la derecha, lo contrario de lo que se ve en niños y adultos. A partir de aquí la sangre puede llegar a la aurícula derecha por diferentes caminos. Uno es el ductus venoso que supone la séptima parte del diámetro de la vena umbilical e incluso puede estar cerrado.

No obstante, hay que tener en cuenta que las resistencias periféricas del lecho vascular hepático no están presentes en el ductus venoso, lo que permite a este vaso de menor calibre transportar mayor cantidad de sangre. Una parte significativa de la sangre venosa umbilical que lleva la mayor concentración de nutrientes y oxígeno del feto circula a través del lóbulo izquierdo del hígado fetal mediante ramas que nutren los segmentos medial y lateral antes de entrar en el sistema venoso sistémico a través de las venas hepáticas medias. Pese a que el lóbulo derecho del hígado recibe una pequeña cantidad de sangre venosa umbilical de la vena porta, la sangre que entra en ésta es desviada de la vena porta principal, que en el feto contiene pequeñas concentraciones de nutrientes y oxígeno.

En el feto la vena umbilical discurre en dirección cefálica por el borde libre del ligamento falciforme. Se une a la porción umbilical de la vena porta izquierda cerca del borde caudal de la fisura intersegmentaria izquierda del hígado. Tras el parto la vena umbilical se trombosa, se colapsa y termina convirtiéndose en el ligamento redondo del hígado, un

marcador clásico de la fisura intersegmentaria izquierda.

La línea de división exacta entre la vena umbilical y el segmento umbilical de la vena porta izquierda es el punto en el que la más anterior de las ramas segmentarias mediales y laterales al lóbulo hepático izquierdo deja la vena porta izquierda ramas que nutren los segmentos lateral y medial del lóbulo izquierdo hepático. La porción umbilical de la vena porta izquierda tiene un curso predominantemente posterior, pero también discurre superiormente por la fisura intersegmentaria izquierda. La vena porta izquierda gira entonces bruscamente hacia la derecha, deja la fisura intersegmentaria izquierda y pasa a formar la porción transversa (pars transversa) de la vena porta izquierda.

La pars transversa se une de modo imperceptible a la vena porta derecha en la fisura lobular principal. El ductus venoso se origina a partir de la pars transversa. El ductus continúa posteriormente pero toma un curso más cefálico que la porción umbilical de la vena porta izquierda. Sigue siendo una estructura sin ramificar y se une a la vena hepática izquierda o, más infrecuentemente, a la vena hepática media (esta diferenciación resulta en cierto modo artificial, ya que la vena hepática izquierda, la vena hepática media y el ductus venoso suelen confluir habitualmente antes de entrar en la vena cava inferior). Tras el parto el ductus venoso se cierra y se convierte en el ligamento venoso fibroso. La vena porta derecha se divide en las ramas segmentarias anterior y posterior, igual que en el adulto

Como la vena umbilical discurre cefálicamente, los planos de sección transversos atraviesan el eje menor de este vaso. Un movimiento ligeramente cefálico del transductor muestra una localización en la que esta estructura venosa se dirige posteriormente. Esta vena que va hacia atrás representa la porción umbilical de la vena porta izquierda más que la porción cefálica de la vena umbilical, como habitualmente se considera de modo erróneo en la literatura.

Es posible reconocer las venas hepáticas por su relación con las venas porta y puede verse cómo salen hacia la vena cava inferior, uniéndose a este canal venoso inmediatamente antes de que entre en la aurícula derecha. La aorta y la vena cava inferior tienen un trayecto similar en el abdomen inferior, pero divergen en el abdomen superior, donde la aorta

penetra el diafragma posteriormente (en contacto con la columna), mientras que la vena cava inferior gira hacia adelante para unirse a la aurícula derecha.

Todas las ecografías realizadas en los trimestres segundo y tercero de gestación deben incluir una visión de las cuatro cámaras cardíacas. Los manuales más recientes recomiendan vistas de la salida de los ventrículos cardíacos. Se puede obtener información útil y rápida respecto a la localización y el tamaño de los grandes vasos a partir de una vista transversa del mediastino superior simplemente con mover el transductor cefálicamente desde la posición en la que se observan las cuatro cámaras cardíacas. Esta sección atraviesa la vena cava superior, la aorta torácica ascendente y descendente, la arteria pulmonar y el ductus arterioso (dirigiéndose desde la arteria pulmonar hasta la aorta torácica descendente). Los vasos que surgen desde la aorta transversa suelen poder verse e incluyen la arteria carótida común izquierda, tronco braquiocefálico y la subclavia izquierda.

Las estructuras arteriales intracraneales se aprecian fácilmente mediante ecografía Doppler color. Incluyen los vasos del polígono de Willis que se ven en la cisterna basilar rodeando la porción inferior del tercer ventrículo. Además, es posible identificar la arteria cerebral media a través de la cisterna de Silvio, la arteria cerebral posterior en la cisterna ambiens, la arteria cerebral anterior en la cisterna interhemisférica (junto a la rodilla del cuerpo calloso) y la arteria basilar en la cisterna interpeduncular. También es habitual ver la arteria pericallosa una vez que comienza la formación del cuerpo calloso y va hacia su cuerpo.

En fetos avanzados es posible observar la arteria y la vena femoral superficial en el miembro inferior. Si la rodilla está extendida no es difícil seguir estos vasos hasta el nivel de la arteria y la vena poplíteas.

c. Aparato gastrointestinal

El hígado es el órgano parenquimatoso más grande del aparato digestivo y del torso, y puede apreciarse con claridad a partir del segundo trimestre, aunque sus bordes suelen ser poco definidos en las primeras fases de la gestación. En fetos avanzados es posible ver los

dos segmentos principales de cada lóbulo hepático. Los segmentos laterales del lóbulo izquierdo se extienden a la izquierda del segmento umbilical de la vena porta izquierda. El segmento medial del lóbulo izquierdo es el tejido que se encuentra entre la vesícula biliar (o la vena hepática media más superiormente) y el segmento umbilical.

El lóbulo derecho se corresponde con todo el tejido hepático situado a la derecha de la vesícula biliar, la vena hepática media y la vena cava inferior. Estas 3 estructuras residen en la fisura lobular principal. La vena porta izquierda y la vena hepática izquierda marca la fisura intersegmentaria izquierda. Por último, la fisura intersegmentaria derecha viene marcada por la vena hepática derecha cefálicamente y por su rama anterior inferiormente.

El páncreas también se ve consistentemente desde el segundo trimestre, pero se observa con menos frecuencia incluso en fetos en el tercer trimestre. Se sitúa posterior al estómago. La observación del páncreas requiere de la demostración de la vena esplénica y el origen de la arteria mesentérica superior en un plano de sección axial transversa. En tal caso, el páncreas es la banda de tejido entre dichos vasos y la pared gástrica posterior.

El bazo no es realmente un órgano gastrointestinal. Está limitado por arriba por el diafragma, lateralmente por las costillas, medialmente por el estómago y posteriormente por el diafragma y el riñón.

Las estructuras que contienen líquido de manera patente, como el estómago y la vesícula biliar se encuentran entre las que se ven mayor consistencia y precocidad. El feto comienza a tragar líquido amniótico aproximadamente en la semana 16, y el volumen que traga va incrementando de modo acelerado a lo largo de la gestación, y alcanza los 400 a 500cc al llegar al término. En ausencia de esófago patente, el estómago estará vacío (invisible) excepto en dos circunstancias:

- Fístula traqueoesofágica (el líquido gástrico procede del líquido producido por los pulmones)
- Atresia esofágica sin fístula traqueoesofágica, pero con una atresia gastrointestinal proximal secundaria u obstrucción que permita que las secreciones del estómago se acumulen en su luz.

Cuando el estómago está bien distendido es posible identificar sus diferentes partes (fundus, cuerpo y antro).

El intestino delgado va haciéndose más visible a lo largo del segundo y tercer trimestre. El meconio comienza a acumularse en el intestino delgado al principio y en la mitad del segundo trimestre. Con el transcurso del tiempo se hacen visibles con claridad las asas del intestino delgado. Con los equipos actuales la pared intestinal se ven con nitidez. La submucosa y la serosa presentan mayor ecogenicidad que las capas musculares, la fina muscular de la mucosa y la gruesa muscular propia. Al avanzar la gestación, el depósito de grasa en el mesenterio probablemente acentúa la separación de las asas intestinales individuales e incrementa la ecogenicidad en la región del abdomen donde reside el intestino delgado.

El colon tiende a hacerse visible cerca del final del tercer trimestre y , de nuevo, se aprecia progresivamente mejor al ir aumentando la edad gestacional. El colon suele ser relativamente hipoeoico. El trayecto característico del colon es lo que permite distinguirlo con mayor facilidad de un intestino delgado patológicamente dilatado. El colon ascendente se sitúa a lo largo del flanco derecho en relación con el riñón derecho. El colon transversal se sitúa a lo largo del borde libre del hígado y discurre por debajo del estómago. En el ángulo esplénico el colon gira hacia atrás y entra de nuevo en íntima relación con el riñón, que, por supuesto, en esta ocasión se trata del izquierdo. Por último, el colon sigmoide forma un arco sobre la vejiga urinaria para alcanzar el recto.

La lengua se aprecia con claridad. Durante los movimientos de deglución es cuando mejor se ve la lengua. En fetos con 20 semanas o más se aprecian el reborde gingival y las yemas dentales. La orofaringe y la faringolaringe suelen contener líquido, por lo que suelen ser relativamente sencillas de detectar. Pueden detectarse los senos piriformes, la valécula y la glotis.

El esófago medio y distal puede detectarse con gran frecuencia en planos coronal longitudinal y transversal por delante de la aorta descendente. Se ve en forma de cinco ecos lineales paralelos. Esto se debe a las hiperecoicas serosa y luz y a la hipoeoica pared

muscular. El esófago proximal resulta extraordinariamente difícil, si no imposible, de visualizar en el feto normal.

d. Aparato respiratorio

El tracto respiratorio superior se ve parcialmente. La laringe puede verse casi siempre que la hipofaringe está llena de líquido. Los detalles de la anatomía laríngea no son especialmente evidentes, pero la propia laringe se reconoce con facilidad como una constricción superior de la columna de líquido traqueal que protruye en la hipofaringe y está flanqueada por los senos piriformes.

La tráquea es una estructura relativamente sencilla de ver. De nuevo esto se debe fundamentalmente a que se encuentra llena de líquido. Además, la tráquea se encuentra flanqueada por las marcadas pulsaciones de la arteria carótida común a lo largo de gran parte de su longitud.

A partir del primer trimestre es posible observar los pulmones (o al menos tejido pulmonar). Desde las primeras etapas de la gestación la detección de los pulmones se realiza sobre todo a partir de las estructuras que los rodean, que incluyen de modo destacado las costillas superolateralmente y el corazón medialmente. En su porción inferior el pulmón inicial se funde de manera imperceptible con el hígado. Estos dos órganos tienen la misma ecogenicidad durante parte del segundo trimestre. Al ir avanzando la gestación el pulmón se va haciendo más ecogénico que el hígado. Se desconoce la causa.

Además, la porción muscular del diafragma va haciéndose cada vez más visible con el crecimiento fetal y la hipertrofia del músculo diafragmático que se produce cuando el feto «respira» con unos pulmones atelectásicos llenos de líquido. Estos marcadores de la extensión inferior del pulmón mejoran la visibilidad del tejido pulmonar al ir avanzando la edad gestacional. En el feto normal no es posible ver los lóbulos pulmonares por separado, pero si hay derrame pleural, la insinuación de líquido en las fisuras principales (y la fisura menor a la derecha) marca los límites de los lóbulos.

e. Aparato genito urinario

Los riñones fetales normales suelen identificarse en situación paraespinosa en la semana 15 de edad gestacional. En la semana 20 esta observación se hace consistente. En un corte longitudinal los riñones fetales se ven como estructuras elípticas bilaterales y en un corte transversal tienen aspecto circular y se aprecian bilateralmente junto a los centros de osificación vertebral lumbar. En la gestación más avanzada la grasa retroperitoneal e hiperecogénica que rodea los riñones contribuye a que se vean en las ecografías.

Las pirámides renales en el feto pueden diferenciarse habitualmente de la corteza y de las columnas de Bertin circundantes y se encuentran en una hilera anterior o posterior en una configuración que se corresponde con los cálices que contactan los ápices de las pirámides (las papilas). Las estructuras colectoras intrarrenales, la pelvis y los infundíbulos suelen poderse ver en los fetos porque lo habitual es que contengan líquido.

Los riñones fetales crecen a lo largo de la gestación. Se han establecido medidas estándar para longitud, anchura, grosor, volumen y circunferencia renales, que van en función de la edad gestacional y se corresponden con medidas del tamaño renal obtenidas posnatalmente en fetos mortinatos. A lo largo de la gestación la proporción entre el perímetro renal y el abdominal permanece relativamente constante entre 0,27 y 0,30. Estas medidas resultan muy eficaces para diferenciar riñones grandes y pequeños.

El uréter fetal normal no puede identificarse en fetos. Algunas veces puede verse un uréter normal, pero si se aprecia el uréter en un feto siempre se debe sospechar su dilatación patológica. Sin embargo, en la semana 15 de edad gestacional ya es posible identificar la vejiga urinaria. Como el feto llena y vacía cada 30 o 45 minutos, es frecuente observar que la vejiga aumenta de tamaño y se vacía durante la exploración ecográfica. En la semana 32 de gestación el volumen máximo de la vejiga en el feto es de 10 ml.

Al llegar a término se multiplica por cuatro. La vejiga urinaria fetal normal, cuya pared es muy fina y prácticamente invisible cuando la vejiga se encuentra distendida, se sitúa en la línea media de la pelvis fetal. Las arterias umbilicales siempre flanquean la vejiga urinaria sea cual sea su grado de distensión. Esta relación anatómica resulta extremadamente útil para identificar una vejiga urinaria persistentemente vacía o para confirmar una vejiga

masivamente distendida.

La uretra normal en el feto puede identificarse de vez en cuando como una línea hiperecogénica que se extiende a lo largo de un pene en erección (v. fig. 9-17). En fetos femeninos o en los masculinos examinados cuando el pene se encuentra en estado de flacidez es difícil o imposible identificar la uretra normal.

En los fetos femeninos normales no pueden apreciarse el útero ni los ovarios. En los masculinos pueden verse los testículos solo una vez que han descendido al escroto. La próstata no se aprecia.

Los genitales externos pueden apreciarse a partir del principio del segundo trimestre. El sexo puede asignarse con bastante precisión. El sexo femenino solo se asigna tras identificar los labios mayores y menores (fig. 9-15). Establecer sexo femenino por no poder ver un pene da lugar a múltiples errores diagnósticos. Los genitales masculinos se ven con facilidad (fig. 9-16). El pene y el escroto son lo más obvio. Los testículos pueden verse en el saco escrotal, a veces desde el principio del tercer trimestre (los testículos son intraabdominales durante la mayor parte de la gestación, pero suelen poder verse en presencia de ascitis). Es posible apreciar detalles del pene, como el glande, la uretra y los cuerpos cavernosos (fig. 9-17). En algunos casos incluso resulta visible el prepucio.

La glándula suprarrenal fetal, aunque no es parte del aparato genitourinario, suele explorarse habitualmente cuando se exploran los riñones. En realidad, incluso con agenesia de uno o ambos riñones es posible observar la glándula suprarrenal en su localización paravertebral esperada. Las glándulas suprarrenales fetales suelen poder verse después de la semana 30 de edad gestacional. Poseen tamaño, forma y ecogenicidad específicos. El patrón ecográfico es tan característico que la corteza y la médula pueden diferenciarse. En el feto ambas glándulas suprarrenales se sitúan sobre los polos renales superiores (en el adulto, la izquierda suele situarse por delante del polo superior). La suprarrenal derecha se aprecia con mayor nitidez. Su porción superior se sitúa inmediatamente posterior a la vena cava inferior proximal.

f. Sistema nervioso central

La cabeza fetal se diferencia del torso cuando el embrión alcanza una longitud vértice-nalgas de 10 a 15mm. A partir de la semana 11 o 12 tras la última regla es posible comenzar a apreciar la anatomía del interior de la cabeza fetal en desarrollo.

Al final de primer trimestre (12 o 13 semanas) los ventrículos laterales dominan el aspecto ecográfico del telencéfalo. Pueden verse con claridad, con aspecto oval y ocupado en su mayor parte por los plexos coroideos, como sucede a lo largo de la vida. En este punto de desarrollo solo han evolucionado los rudimentos de un cuerno temporal y un cuerno occipital. El fino manto de la corteza cerebral en desarrollo que rodea el ventrículo cerebral resulta más difícil de delimitar debido a su baja amplitud de ecogenicidad.

A principios del segundo, el tálamo, el tercer ventrículo, el mesencéfalo, el tronco cerebral y los hemisferios cerebrales han logrado un aspecto que se mantendrá mucho tiempo sin modificar a lo largo del tiempo restante de observación ecográfica del feto (exceptuando su crecimiento).

En las semanas 16 y 18 la ecogenicidad relativa de las estructuras, que sea apreciará a lo largo del resto de la gestación, se encuentra ampliamente establecida. El manto de tejido cortical en desarrollo se ha engrosado de modo apreciable. Como el lóbulo occipital ha incrementado su volumen, ha ido apareciendo gradualmente el cuerno occipital del ventrículo lateral.

Entre las semanas 18 y 20 pueden reconocerse con facilidad los cuernos occipitales y temporales. Los ventrículos laterales han logrado sus componentes de adulto. A partir de este momento la forma y la proporción de los ventrículos laterales cambian por el influjo de los tejidos neurales que crecen junto a sus paredes. Por ejemplo, el crecimiento del núcleo caudado modifica claramente la forma del asta frontal de los ventrículos laterales.

Sin embargo, a lo largo del período de observación de los ventrículos laterales fetales, el tamaño del atrio permanece ampliamente sin modificar. El diámetro transversal del atrio ventricular a nivel del glomo del plexo coroideo muestra un tamaño medio de 7 mm y un límite superior de 10 mm a lo largo del segundo y tercer trimestres. Esta es la zona más apropiada para apreciar el aumento del ventrículo fetal. Es importante advertir que las

astas frontales (anterior) y occipital (posterior) de los ventrículos laterales no poseen plexos coroideos.

Al igual que el plexo coroideo, las membranas cerebrales: duramadre (paquimeninge) y piamadre-aracnoides (leptomeninges) son brillantemente ecogénicas. La leptomeninges delimitan los extremos del cerebro con un margen de reflejo brillante de ecos. Periféricamente a este margen ecogénico brillante se encuentran los espacios subaracnoideos que contienen líquido cefalorraquídeo. Estos espacios tienen en su interior tanto líquido cefalorraquídeo como piaracnoides. Será la cantidad relativa de estos dos componentes la que determinará el aspecto ecográfico de los espacios subaracnoideos.

Las cisternas subaracnoideas pequeñas (como las cisternas perimesencefálica y basal) tienen un aspecto dominado por la piaracnoides, por lo que se ven como espacios ecogénicos brillantes. Por el contrario, espacios subaracnoideos mayores, como los que están sobre las convexidades de los hemisferios y la cisterna magna, tienen un aspecto dominado por el líquido cefalorraquídeo. Los espacios subaracnoideos de tamaño medio tendrán tanto zonas anecoicas debidas al líquido cefalorraquídeo visible como zonas brillantemente ecogénicas debidas a tejidos de la piaracnoides. Los bordes brillantes que proporciona la leptomeninges permiten apreciar, por ejemplo, el mesencéfalo con gran nitidez. Las estructuras durales importantes desde el punto de vista de la anatomía ecográfica fetal son la hoz del cerebro y el tentorio.

De modo ocasional, la estructura neural genera reflejos de gran amplitud. Esto resulta especialmente cierto en los ganglios basales, sobre todo en el núcleo lenticular. El vermis del cerebelo y los tejidos superficiales de los hemisferios cerebelosos también aparecen muy brillantes, pero de nuevo este aspecto se debe a la leptomeninge. La folia cerebelosa «arrastra» las meninges por debajo de la «superficie» hemisférica haciendo que los tejidos superficiales tengan aspecto brillante.

Además, en la sustancia cerebral, sobre todo en la zona de las marcas de la sustancia blanca, pueden apreciarse otros reflejos brillantes. Los orígenes de estos reflejos son vasos sanguíneos que irrigan las zonas profundas de la sustancia blanca. Curiosamente, la piamadre acompaña a estos vasos en su trayecto a lo largo de la sustancia cerebral. Por

tanto, de nuevo es la leptomeninge la que produce ecos brillantes en el cerebro fetal. De este modo, todas las estructuras brillantemente ecoicas del cerebro del feto (incluidos ecos superficiales, cisternas, venas que irrigan la sustancia blanca profunda y plexo coroideo) están relacionadas con la piamadre.

Al irse desarrollando el cerebro, múltiples zonas del telencéfalo, el diencefalo, el mesencéfalo, el puente y el cerebelo se hacen anatómicamente identificables. Es posible reconocerlas por modificaciones en la ecogenicidad de núcleos y tractos específicos que atraviesan dichas zonas. Diversos núcleos del cerebro evidencian señales de menor amplitud que coroides o leptomeninges. Entre estas estructuras se encuentran el núcleo caudado y el lenticular, separados por la cápsula interna. De igual modo, pueden distinguirse la sustancia negra en el mesencéfalo y el núcleo dentado en el cerebelo.

Entre la semana 24 y el final de la gestación el telencéfalo sufre leves cambios estructurales aparte del aumento del crecimiento cortical y el consecuente incremento de las circunvoluciones (y por tanto las marcas del surco), que pueden reconocerse junto a las convexidades. El aumento del volumen cerebral hace que los ventrículos laterales, que crecen más despacio, sean progresivamente menos patentes.

En oposición a los surcos, que son más estrechos y se desarrollan después de que se formen las circunvoluciones, las fisuras son más anchas, aparecen antes en el desarrollo y pueden verse antes de la semana 20. De las dos que se ven habitualmente, la fisura parietooccipital, una indentación medialmente pegada a la cisterna interhemisférica, es menor, mientras que la fisura lateral (ínsula y fosa/fisura de Silvio) es un surco profundo en el borde lateral del telencéfalo en desarrollo. El surco puede verse como una suave depresión a partir de la semana 14.

Posteriormente su aspecto va modificándose gradualmente a medida que los opérculos frontoparietal y temporal se desarrollan. Esta fisura va cerrándose con el crecimiento progresivo de los lóbulos temporal y parietal, enterrando la corteza insular previamente expuesta tras los opérculos parietal y temporal en desarrollo. Al llegar a término (38 a 42 semanas) se cierra la fisura lateral y forma el complejo de la cisterna de Silvio.

Otras fisuras y surcos se hacen visibles en momentos previstos del desarrollo del cerebro

fetal. Esta secuencia de desarrollo, o su fallo, permite diagnosticar o excluir ciertas malformaciones cerebrales asociadas a alteraciones migratorias. Entre ellas están la ausencia o la formación de fisuras y surcos (alteraciones lisencefálicas) o la aparición de fisuras y surcos en localizaciones erróneas (cerebro displásico).

La fisura calcárea (surco) se asocia a la fisura parietooccipital. La fisura calcárea gira caudalmente en la porción media de la fisura parietooccipital dando lugar a un marcado pliegue en el lóbulo occipital medial (ambas fisuras forman una «Y» recostada sobre uno de sus lados). La fisura calcárea (surco) se hace visible a partir de la semana 24.

El surco cingulado, el surco que discurre paralelo a la superficie superior del cuerpo calloso, se hace visible aproximadamente a la vez que el surco calcáreo. El surco cingulado es importante porque no se forma en los casos de agenesia completa del cuerpo calloso. De este modo, la formación del cuerpo calloso es el elemento «causante» de los surcos en la corteza frontoparietal medial.

Por último, los surcos sobre las convexidades van haciéndose gradualmente visibles desde el comienzo del tercer trimestre en adelante¹¹⁹. Entre otros surcos reconocibles se encuentran los del lóbulo frontal inferior, que ayudan a definir la circunvolución recta.

El cuerpo calloso es una importante estructura de la neuroanatomía fetal. Comienza su desarrollo entre las semanas 10 y 11 de gestación. Al terminar la semana 17 se ha logrado su configuración adulta. El desarrollo empieza en la rodilla y se dirige posteriormente hasta el esplenio. No obstante, el rostrum (la parte más anterior del cuerpo calloso) se forma después. El rostrum no suele verse en ecografías prenatales. Las imágenes ecográficas del cuerpo calloso tomadas para detectar una formación anómala no deben intentarse antes de la semana 17. Las mejores proyecciones del cuerpo calloso se obtienen en el plano sagital medio. No obstante, es posible obtener información acerca del cuerpo calloso en otros planos de sección.

El cuerpo y la rodilla pueden verse en los planos coronal y axial. Por desgracia, cuando hay una agenesia parcial (disgenesia) del cuerpo calloso, lo habitual es que falten el esplenio y el cuerpo distal. Una estructura extremadamente útil, tanto en términos de visualización del cuerpo calloso como para descartar su agenesia completa, es el complejo

del ventrículo del septo pelúcido/ventrículo de Verga. El ventrículo del septo pelúcido es la hendidura media entre las dos láminas del septo pelúcido.

El ventrículo de Verga (descrito por el anatomista italiano Verga) es la extensión posterior del ventrículo del septo pelúcido. La línea de división es el fórnix, pero como este no es visible en un plano sagital, el orificio de Monroe puede usarse para delimitar el final de un ventrículo y el principio del otro. El cuerpo calloso es el techo del cavum y el techo del tercer ventrículo es el suelo del cavum. La coroides del tercer ventrículo se recurva a lo largo del techo siendo un marcador excelente del techo del tercer ventrículo. La porción más anterior de coroides del tercer ventrículo delimita la posición del orificio de Monroe y es por tanto una correcta línea divisoria entre el ventrículo del septo pelúcido y el ventrículo de Verga.

El vermis cerebeloso, al igual que el cuerpo calloso, constituye también una estructura de desarrollo tardío. De hecho, de las partes importantes del cerebro fetal el vermis cerebeloso es la última en desarrollarse. El cerebelo puede apreciarse con claridad a lo largo del segundo y tercer trimestres (a excepción del final de la gestación, cuando la osificación occipital es lo bastante grande para interceptar el paso del rayo acústico).

Al igual que el cuerpo calloso, el vermis cerebeloso se desarrolla «de delante a atrás». Por tanto, la parte inferior del vermis no completa su formación hasta relativamente tarde (en torno a la semana 18 de edad gestacional). Ecográficamente el vermis inferior se encuentra entre el cuarto ventrículo y la cisterna magna. En planos sagitales medio el cuarto ventrículo está delimitado superiormente por el pedúnculo superior y por el ala del lóbulo central e inferiormente por el nódulo y la amígdala.

En contraste, en un feto de 16 a 17 semanas una ecografía axial transversa de la fosa posterior demuestra de modo característico que el cuarto ventrículo se comunica libremente con la cisterna magna a través de un vermis inferior incompletamente formado. Se trata de un hallazgo normal en este estadio inicial de la gestación. Los hemisferios cerebelosos están trazados por el líquido de la cisterna magna.

Bibliografía

1. Callen, P. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. Quinta edición. Editorial Elsevier Masson. Barcelona, España. 2009.
2. Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W. ultrasonografía en Obstetricia y diagnóstico prenatal. Ediciones Journal. Buenos Aires, Argentina.2003.

Tema X

2.10. Parto pretérmino: Avances recientes en la prevención y manejo

2.10.1. Generalidades

El parto pretérmino (PP), definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, es la más causa frecuente de muerte neonatal y la segunda causa de muerte a nivel mundial de menores de cinco años. Aún en regiones de altos ingresos, donde el cuidado intensivo sofisticado ha mejorado la supervivencia de infantes pretérmino, el PP sigue siendo la causa más frecuente de mortalidad infantil.

Como resultado de la inmadurez de los múltiples sistemas de órganos, los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo mayor de sufrir numerosas complicaciones neonatales, incluyendo la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante y el síndrome de distrés respiratorio. La carencia de una competencia inmunológica completa coloca a los infantes pretérmino en un mayor riesgo de múltiples procesos infecciosos, incluyendo neumonía, sepsis y meningitis. La mayoría de secuelas a largo plazo de la prematuridad incluye desórdenes del neuro-desarrollo y enfermedad pulmonar crónica. Los infantes pretérmino están en mayor riesgo de enfermedades crónicas que se manifiestan en la vida adulta, tales como obesidad, diabetes e hipertensión.

El PP puede ser iatrogénico o espontáneo. Los PP iatrogénicos, o indicados, son necesarios cuando los riesgos del feto o la madre superan el beneficio de continuar el embarazo. Estos a menudo se indican por condiciones clínicas tales como preeclampsia, diabetes, condiciones médicas maternas, y problemas fetales. En países industrializados, cerca de una tercera parte de los nacidos pretérmino nacen por cesárea o inducción de la labor debida a complicaciones del embarazo, y estos partos contribuyen con la incidencia creciente de PP tardío. Cerca del 70% de PP son espontáneos con o sin ruptura pretérmino de membranas (1).

El PP puede ser el resultado de una variedad de procesos patológicos, que a su vez son influenciados por un rango amplio de factores biológicos y ambientales. A pesar de los esfuerzos actuales de investigación, los mecanismos subyacentes de estos procesos permanecen pobremente entendidos, lo cual explica que las intervenciones actuales para

prevenir la prematuridad sean enormemente inefectivas.

2.10.2. Avances en la prevención y manejo de parto pretérmino

Las estrategias de prevención actualmente disponibles para mujeres asintomáticas en riesgo de parto pretérmino incluyen progesterona, cerclaje cervical y pesario cervical. Cada abordaje tiene efectos distintos dependiendo de las condiciones existentes en la paciente: historia de parto pretérmino previo, la longitud cervical y la presencia de gestación múltiple.

En cuanto al enfoque del tratamiento antenatal se ha dado un cambio en el uso del sulfato de magnesio y los cortico-esteroides para reducir las admisiones a unidades de cuidados intensivos neonatales y las discapacidades a largo plazo asociadas con el parto pretérmino.

A continuación se desarrolla una revisión de literatura respecto a los tópicos anteriormente mencionados.

a. Progesterona

La progesterona fue aislada y caracterizada en 1934, y su rol en la quiescencia miometrial fue inicialmente reportada en 1954 (2). Desde el 2003 hasta el 2011, se han realizado varios estudios randomizados que han evaluado el efecto de los progestágenos 17α hidroxiprogesterona caproato (17P) colocada intramuscular (IM) y la progesterona natural dada vaginal u oralmente para la prevención del PP. El mecanismo exacto de acción de los progestágenos en la prevención del PP es desconocida, siendo propuestas varias posibilidades.

En general, la evidencia parece favorecer 2 mecanismos: un efecto antiinflamatorio que contrarresta el proceso inflamatorio que lleva a PP, y un incremento local en la progesterona en tejidos gestacionales que contrarresta la disminución funcional de la progesterona que lleva PP. En relación con la seguridad, varios estudios ha fallado en detectar algún efecto a largo plazo en la exposición intrauterina del feto a los

progestágenos farmacológicos, aún cuando ocurre en el I trimestre (2). El seguimiento por 4 años de 278 niños aleatorizados en el más grande RCT que evaluó la 17P para la prevención de PP recurrente, no reveló diferencias en el examen físico, el estado de salud o el desarrollo (motor, personal-social, resolución de problemas) en comparación con el placebo.

En el estudio de Fonseca y colaboradores (3) del 2007, de buena calidad, multinacional, en 250 mujeres de Inglaterra, Chile, Brasil y Grecia, la mayoría (90%) con gestaciones únicas y LC UTV ≤ 15 mm entre las 20-25 semanas, sin PP previo en el 85% de ellas, la progesterona vaginal 200mg en la noche iniciada a las 24 semanas hasta las 34 semanas, fue asociada con una disminución significativa del 44% de PP espontáneo < 34 semanas (19% vs 34%; RR 0.56; IC 95% 0.36 – 0.86), sin efecto significativo en las morbilidades neonatales (resultado neonatal adverso compuesto: RR, 0.57; IC95% 0.23–1.31).

El subgrupo de mujeres sin PP previo confirmó beneficio de la progesterona en la prevención de PP <34 semanas (RR, 0.54; 95% CI, 0.34 – 0.88). La prevalencia de LC UTV ≤ 15 mm en la población tamizada para este estudio fue de 1.7%. Basados en la frecuencia de acortamiento de la LC UTV, y la efectividad de la prevención de PP espontáneo < 34 semanas de este trabajo, el número de mujeres que necesitan ser tamizadas para LC para prevenir 1 PP espontáneo < 34 semanas es aproximadamente 387, si todas las mujeres con una LC ≤ 15 mm reciben progesterona vaginal. Una vez que sea identificada una LC UTV ≤ 15 mm, el número que se necesita tratar para prevenir 1 PP < 34 semanas es cerca de 7.

En el estudio de Hassan y colaboradores (4), del 2011, en 458 mujeres con gestaciones únicas y LC UTV 10-20 mm entre las 19-23 6/7 semanas, de las cuales el 84% no tenía PP previo, la progesterona vaginal 90mg en gel diariamente, iniciada entre 20-23 6/7 semanas hasta las 36 6/7 semanas fue asociada con una reducción significativa de 45% en el PP < 33 semanas (9% vs 16%; RR, 0.55; IC 95% 0.33– 0.92), y una reducción significativa 43% en la morbilidad neonatal compuesta y en la mortalidad (8% vs 14%; RR 0.57; IC 95% 0.33– 0.99). Las incidencias de PP < 28 y < 35 semanas, y el síndrome de distrés respiratorio también fueron significativamente menores.

El análisis de mujeres sin PP previo confirmó beneficio significativo de la progesterona en prevenir PP < 33 semanas (8% vs 15%; RR, 0.50; 95% CI, 0.27–0.90). La prevalencia de LC 10-20mm fue 2.3% en la población tamizada. Basados en la frecuencia de acortamiento de la LC UTV y la efectividad de la prevención de PP espontáneo < 33 semanas de este trabajo, el número de mujeres que necesitan ser tamizadas para LC para prevenir 1 PP espontáneo < 33 semanas es aproximadamente 604, si todas las mujeres con una LC 10-20mm reciben progesterona vaginal.

Una vez que sea identificada una LC UTV10-20mm, el número que se necesita tratar para prevenir 1 PP < 33 semanas es cerca de 14. El estudio reclutó pacientes en 44 centros en 10 países (el mayor enrolamiento fue en EUA, 46% del total), y la distribución étnica de ellas incluyó un tercio de caucásicas, un tercio de afroamericanas y un tercio asiáticas. El estudio fue financiado por industrias e Institutos Nacionales de Salud.

En resumen, con base en los estudios de Fonseca y Hassan, si se identifica una LC UTV ≤ 20 mm con ≤ 24 semanas, la progesterona vaginal puede ofrecerse para prevención de PP. Los dos estudios usaron preparaciones de progesterona y dosis diferentes: supositorios de 200 mg en el estudio de LC ≤ 15 mm y 90mg en gel en el estudio de LC 10-20mm. Hay evidencia insuficiente de la superioridad de una preparación frente a la otra pues no han sido comparadas. La LC, el costo, la disponibilidad, y otros factores influyen la selección.

En el meta-análisis de Romero et al (5) del 2012, de los datos de pacientes individuales de 5 RCT (775 mujeres, 827 infantes), la tasa de PP temprano <33 semanas fue significativamente más baja en mujeres que recibieron progesterona vaginal (12.4% vs. 22.0%; RR 0.58; IC 95% 0.42–0.80; el número necesario a tratar [NNT] fue 11), y los efectos fueron evidentes independientemente de la historia de PP previo. Los infantes de mujeres tratadas redujeron significativamente el riesgo de síndrome de distrés respiratorio (6.1% vs. 12.5%; RR 0.48; IC 95% 0.30–0.76), morbilidad neonatal compuesta y mortalidad (9.7% vs. 17.3%; RR 0.57), y peso al nacer <1500 g (8.8% vs. 16.5%; RR 0.55).

No hubo incremento del riesgo de eventos adversos maternos o anomalías congénitas entre

los grupos de tratamiento y placebo. Casi el 90% de los sujetos en este meta-análisis provenían de los estudios Fonseca et al y Hassan et al (3,4) que usaron distintos cortes de longitud cervical <15 mm (3) and 10-20 mm (4) y dosis de progesterona vaginal 200 mg/día (3) and 90 mg/día (4). A pesar de estas variaciones, los resultados de los estudios fueron consistentes con una reducción de 42% and 45% en PP temprano.

La Society for Maternal-Fetal Medicine y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en sus guías de tratamiento del 2012, recomendaron la progesterona en la prevención de PP (2,6). Los algoritmos creados en estas guías sustentan el uso de la 17P pero no la progesterona vaginal en mujeres con PP previo espontáneo. En mujeres con cuello corto (<20mm) la recomendación es el uso de progesterona vaginal.

Una revisión sistemática de Cochrane publicada en el 2013 (7), resumió los efectos de la progesterona en mujeres con una historia de PP basada en 11 RCT que incluyeron 1899 pacientes. La progesterona fue asociada con una reducción del riesgo de PP <34 semanas (RR 0.31, IC 95% 0.14– 0.69) y mortalidad perinatal (RR 0.50, IC 95% 0.33– 0.75). Hubo tasas disminuidas de infantes con un bajo peso al nacer <2500g, enterocolitis necrotizante, muerte neonatal, y admisión a la unidad de cuidados intensivos. No hubo diferencias en los resultados cuando se analizaron las distintas rutas entre los subgrupos (intramuscular/vaginal/oral) y las dosis de administración de progesterona, pero el número de pacientes entre cada subgrupo fue pequeño.

El único RCT que evaluó los efectos de la 17P vs placebo en mujeres asintomáticas con embarazo únicos y cuello corto <30 mm no encontró diferencia en la tasa de PP <37 semanas (25.1% vs. 24.2%; RR 1.03, 95% CI 0.79– 1.35) o la tasa de resultados neonatales adversos compuesta (7.0% vs. 9.1%; RR 0.77, 95% CI 0.46–1.30) [8].

En embarazos múltiples, varios RCT han reportado fallo de ambos progestágenos, la progesterona micronizada vaginal y la 17P, para disminuir las tasas de PP en gemelos y triples. Un reciente meta-análisis, del 2014, de datos de pacientes individuales (13 estudios; 3768 mujeres/7536 infantes) confirmó la carencia de beneficio en la prevención de PP <34 semanas cuando los progestágenos fueron usados en embarazos gemelares no seleccionado (17P RR 1.1, IC 95% 0.94–1.2; progesterona vaginal RR 0.97, IC 95% 0.85–

1.1) y no encontró diferencias en resultados perinatales adversos (17P RR 1.2, IC 95% 0.87–1.5; progesterona vaginal RR 0.96; IC 95% 0.83–1.1) [9].

Sin embargo, en el subgrupo de las mujeres con una longitud cervical ≤ 25 mm, la progesterona vaginal estuvo asociada con una reducción de los resultados perinatales adversos (15/56 vs. 22/60; RR 0.57; 95% CI 0.47–0.70). Los autores concluyeron que, a pesar de ser promisorios, estos resultados debían ser interpretados con precaución debido a la naturaleza del análisis, y el pequeño número involucrado.

El mecanismo de PP en embarazos múltiples es probablemente relacionado con distensión uterina, la cual parece no responder a la progesterona, a no ser de que exista un acortamiento cervical (el cual puede ser el signo más temprano del inicio del trabajo de parto). Algunos autores han sugerido que los embarazos gemelares asintomáticos podrían requerir una dosis incrementada de progesterona vaginal para ser efectiva en reducir el PP en similar forma que en embarazos únicos. Sin embargo, un RCT encontró que la progesterona vaginal no redujo el PP usando 200mg o 400mg (8,10).

Recientemente, han surgido dudas acerca de la seguridad del uso de la 17P en embarazos múltiples. En un RCT reciente con la participación de mujeres con embarazos triples, el grupo que recibió inyecciones semanales de 250mg de 17P experimentó 13 pérdidas fetales del II trimestre vs ninguna en el grupo placebo ($P < 0.02$) [8,10]. En otro estudio con embarazos gemelares asintomáticos en mujeres con cuello corto, el tratamiento con 17P estuvo asociado con un incremento significativo en la tasa de PP < 32 semanas (29% vs. 12%; $P = 0.007$) [8]. Además, en un meta-análisis reciente (12) en el subgrupo de mujeres con LC > 25 mm tratadas con 17P hubo una preocupante tendencia hacia el incremento de resultados perinatales adversos (RR 2.1, 95% CI 1.9–2.2) [9].

b. Cerclaje cervical vs progesterona

Las indicaciones del cerclaje han cambiado a través de las décadas, con prácticas actuales más orientadas a la colocación de cerclajes indicados en mujeres con acortamiento cervical a pesar de la profilaxis con progestágenos, en lugar de la colocación de cerclajes a inicios del segundo trimestre basados solamente en una historia de PP.

Con base en el meta-análisis de Berghella et al del 2005, el cerclaje cervical parece ser beneficioso en reducir el PP espontáneo en grupos de alto riesgo (mujeres con >3 PP y mujeres con >1 PP con LC cervical <25 mm y <24 semanas) [11].

Ningún RCT ha comparado directamente la eficacia de la progesterona vaginal con el cerclaje en mujeres de alto riesgo, pero el meta-análisis comparativo indirecto de Conde-Agudelo del 2013 sugiere que ambas intervenciones son igualmente efectivas en la reducción de PP y resultados perinatales adversos en gestaciones únicas de mujeres con PP previo y LC <25 mm en el segundo trimestre (12).

Se desconoce si los efectos del cerclaje y la progesterona son aditivos si se usan en combinación. No obstante, un análisis secundario de uno de los RCT que evaluó el cerclaje vs manejo expectante para mujeres con gestaciones únicas, PP previo espontáneo y cuello corto, encontró que la administración de 17P no tuvo beneficio adicional al cerclaje en reducir PP, pero sí se incrementaron las tasas de aborto y mortalidad perinatal (8).

c. Pesario cervical

Varios estudios retrospectivos han mostrados resultados prometedores con el uso del pesario cervical para la reducción del PP espontáneo en gestaciones de alto riesgo. Subsecuentes estudios controlados aleatorizados prospectivos (RCT) han revelado resultados conflictivos.

El más grande de ellos, el estudio Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) [13], en 385 mujeres con embarazos únicos y con acortamiento de la LC UTV ≤ 25 mm) entre las 18–22 semanas, aleatorizadas a pesario cervical vs manejo expectante, reportó que el pesario fue asociado con una reducción significativa del 82% en la tasa de PP < 34 semanas (6% vs. 27%; odds ratio (OR) 0.18, IC95% 0.08–0.37). El análisis de los resultados secundarios también identificó una disminución en el síndrome de distrés respiratorio (3% vs. 12%; OR 0.20, 95% CI 0.06–0.55) y una reducción en los neonatos con un peso al nacer <1500 g (5% vs. 14%; OR 0.31, 95% CI 0.13–0.72). A pesar de que los resultados parecen promisorios, la generalización de los resultados de este estudio han sido cuestionados, debido a la inexplicable tasa alta de PP en el brazo control.

Otro estudio más pequeño de 108 gestaciones únicas con acortamiento cervical de <25 mm entre las 20–24 semanas no demostró ninguna diferencia significativa en la tasa de PP < 34 semanas (9.4% vs. 5.5%, $P = 0.46$) [8]. Ninguno de los dos estudios reportó algún efecto adverso serio asociado con el uso del pesario.

En gestaciones múltiples, el uso del pesario cervical fue examinado en el estudio *Pessaries in Multiple Pregnancy as a Prevention of Preterm Birth (ProTwin)* [14], en el cual 813 mujeres con embarazos múltiples fueron randomizadas a recibir el pesario Arabin entre las 16–20 semanas o manejo de rutina. Globalmente, no hubo diferencia entre los dos grupos para la tasa de PP (<28, 32, 37 semanas) o pobres resultados perinatales. Sin embargo, el análisis del subgrupo de mujeres con una LC <38 mm (menos del percentil 25), el pesario significativamente redujo la tasa de PP <28 semanas (RR 23, IC95% 0.06–0.87) y PP <32 semanas (RR 0.49, 95% CI 0.24–0.97), y los resultados perinatales (RR 0.40, 95% CI 0.19–0.83). Los resultados para este subgrupo de mujeres con cuello corto fueron consistentes con los del estudio PECEP; sin embargo, estos hallazgos necesitan ser replicados antes de poder hacer recomendaciones definitivas.

A pesar de estas críticas, los pesarios tienen varias ventajas frente al cerclaje. Como una alternativa no quirúrgica, el uso del pesario puede ser esperado por resultar en disminución de los costos hospitalarios, y la exposición a la anestesia. Las complicaciones tales como sangrado, infección y ruptura de membranas son probablemente menos comunes con el pesario que con el cerclaje. El uso del pesario es actualmente una terapia prometedora no probada para la prevención de PP. Múltiples estudios están en proceso para definir mejor las poblaciones que se beneficiarían de este dispositivo.

2.10.3. Estrategias de manejo antenatal para reducir las complicaciones neonatales de PP corticoides antenatales

Según la revisión de Cochrane del 2006, la administración materna de cortico-esteroides reduce las tasas de síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intra-ventricular y muerte en neonatos que nacen prematuramente, y el beneficio máximo ocurre si los esteroides son dados dentro de los 7 días previos al parto pretérmino (15).

La administración de un único curso de cortico-esteroides no está asociada con efectos adversos en la madre o el niño (8), pero el uso de cursos repetidos es controversial. Una revisión sistemática y un meta-análisis del 2001 sobre el uso de múltiples cursos de cortico-esteroides reportó que esta práctica estaba asociada con una mejor función respiratoria neonatal, pero también con efectos adversos en el cerebro y el crecimiento fetal. En forma similar, una revisión de Cochrane del 2007 reportó que cursos múltiples de cortico-esteroides resultaban en una reducción del peso al nacer en un estudio de 1144 infantes, y un incremento en el número de recién nacidos pequeños para la edad gestacional en dos estudios de 602 infantes (8).

Sin embargo, una revisión más reciente de Cochrane, del 2011, que incluyó 10 RCT reportó que el tratamiento con 1 o más dosis repetida de cortico-esteroides en mujeres que permanecieron en riesgo de PP en los 7 o más días después del curso inicial de cortico-esteroides prenatal, comparada con no tratamiento de dosis repetida, redujo el riesgo de sus infantes de experimentar síndrome de distrés respiratorio (RR 0.83, IC 95% 0.75–0.91; 8 estudios, 3206 infantes, NNT 17, IC 95% 11 a 32) y resultados infantiles serios (RR 0.84, IC 95% 0.75-0.94, 7 estudios, 5094 infantes, NNT 30, IC 95% 19 -79), sin efectos en el peso al nacer cuando los resultados fueron ajustados a la edad gestacional. En el seguimiento de la niñez temprana, los resultados primarios (mortalidad, sobrevida libre de discapacidad, resultados serios) y las evaluaciones del crecimiento secundariamente, no revelaron diferencias significativas entre aquellos con o sin dosis repetidas de cortico-esteroides antenatales (8).

La carencia de beneficios a largo plazo de cursos múltiples vs un curso único de esteroides ha sido replicada por el estudio MACS-5 recientemente reportado (2014), el cual no encontró diferencia en los resultados primarios de muerte o neuro-discapacidad a los 5 años de edad para ninguna de las categorías de edad gestacional pretérmino (8). No obstante, de potencial preocupación, en los infantes que nacieron de ≥ 37 semanas, hubo un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de resultados primarios en los que tuvieron la terapia de múltiples cursos de esteroides: 48/213 (22.5%) comparado con 38/249 (15.3%) en aquellos con curso único de esteroides antenatal; OR = 1.69 IC 95%: 1.04, 2.77; P = 0.037 (8). Esta diferencia se debió principalmente a un aumento de cuatro

veces en la discapacidad neuro-sensorial, que a su vez aparece en gran parte debido a un aumento en la necesidad de ayudas visuales (8).

a. Sufato de magnesio

El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) es ampliamente usado para la profilaxis de convulsiones en la preeclampsia y el tratamiento de eclampsia, pero cuando es usado como tocolítico parece conferir un beneficio no claro en la prevención de PP o en los resultados infantiles serios, cuando se compara con placebo u otros tocolíticos (revisión de Cochrane 2014) [16]. No obstante, cuando es usado con la intención primaria de neuroprotección, parece tener un beneficio significativo sobre el placebo.

La asociación entre madres que recibían $MgSO_4$ y un riesgo menor de parálisis cerebral, se observó inicialmente en un estudio caso-control en 1995. Este hallazgo fue confirmado por 5 RCT subsecuentes. Un meta-análisis del 2009 de esos 5 RCT (5235 infantes) concluyó que la exposición prenatal al $MgSO_4$ significativamente reducía las tasas de parálisis cerebral de cualquier severidad (RR 0.70, IC 95% 0.55–0.89) y la parálisis cerebral moderada-severa (RR 0.60, 95% CI 0.43–0.84), sin un aumento del riesgo de mortalidad (RR 1.01 95% CI 0.89–1.14) [8]. El número necesario a tratar para prevenir un caso de parálisis entre los infantes que sobreviven hasta los 18-24 meses fue 46 (IC 95% 26–187) y 56 (IC 95% 34–164) en infantes expuestos a $MgSO_4$ en útero antes de las 32 a 34 semanas, respectivamente.

Otro meta-análisis de 6 RCT (4796 mujeres y 5357 infantes que nacieron <34 semanas), reportó una reducción significativa en el riesgo de parálisis cerebral infantil (RR 0.69, IC 95% 0.55–0.88), y disfunción motora gruesa (RR 0.60, IC 95% 0.43–0.83) sin diferencia en la mortalidad perinatal (17). La revisión de Cochrane del 2009 reportó similares resultados, confirmando el rol de neuroprotección del $MgSO_4$ con un riesgo significativamente menor de parálisis cerebral (3.4% vs. 5%; RR 0.68, IC 95% 0.54–0.87; 6145 infantes) y también de disfunción motora gruesa (RR 0.61, 95% CI 0.44–0.85; 5980 infantes) [18].

Con base en estos hallazgos entidades profesionales, entre ellas el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, dan recomendaciones a favor de usar el MgSO₄ en PP tempranamente anticipado. Sin embargo, la gestación óptima y la dosis de MgSO₄ para neuroprotección siguen sin ser determinada. Los RCT previos usaron 4 a 6 gamos, como dosis de carga, y una dosis de mantenimiento de 1 a 2 g/hora.

Bibliografía

1. Craig E. Rubens, Yoel Sadovsky, Louis Muglia, Michael G. Gravett, Eve Lackritz, Courtney Gravett. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic. *Science Translational Medicine*. 2014 Vol 6 Issue 262 262sr5 1.
2. SMFM Clinical Guideline. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Vincenzo Berghella, MD. *A J Obstet and Gynecol*, 2012.
3. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9. Level I.
4. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al, for the PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:18-31. Level I.
5. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:124.e1-19. Level I.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 522: incidentally detected short cervical length. *Obstet Gynecol* 2012;119:879.
7. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA: Prenatal administration

of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 7:CD004947.

8. Min YI Tan and Meekai To. Recent advances in the prevention and management of preterm birth. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 40 Publish online 2015 April 2. doi: 10.12703/P7-40.
9. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar A, Serra V, Combs C, Vayssiere C, Aboulghar M, Wood S, Cetingöz E, Briery C, Fonseca E, Worda K, Tabor A, Thom E, Caritis S, Awwad J, Usta I, Perales A, Meseguer J, Maurel K, Garite T, Aboulghar M, Amin Y, Ross S, Cam C, Karateke A, et al.: Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2014, 122:27-37.
10. Biggio J and Anderson S. Spontaneous Preterm Birth in Multiples. *Clin Obstet Gynec.*
11. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106:181–9.
12. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone versus cervical cerclage for the prevention of pre-term birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:42.e1–18.
13. Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9828):1800–6.
14. Liem S, Schuit E, Hegeman M, et al. Cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2013;382:1341–9.
15. Roberts D, Dalziel SR: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006,

CD004454.

16. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, CD001060.
17. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:595–609.
18. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD004661.

Tema XI

2.11.Líquido meconizado

2.11.1. Generalidades

Esta revisión expone evidencia de los mecanismos potenciales implicados en la expulsión de meconio, su manejo intraparto y las posibles intervenciones disponibles para reducir el riesgo de aspiración de meconio.

El meconio aparece dentro del tracto gastrointestinal entre los 70 y 85 días de gestación como una sustancia viscosa constituida primariamente de agua (70 a 80%). Otros constituyentes incluyen células epiteliales intestinales, células escamosas, lanugo, líquido amniótico, ácidos biliares, y sales (dándole el característico color verde), fosfolipasa A2, interleucina 8, mucoglicoproteínas, lípidos y proteasas. Las principales teorías del pasaje de meconio al líquido amniótico son madurez fisiológica del tracto gastrointestinal o alternativamente, un proceso patológico debido a estrés fetal tal como hipoxia o infección.

2.11.2. Maduración noral del tracto gastrointestinal

A pesar de que el meconio aparece tempranamente en el trato gastrointestinal, el líquido meconizado (LM) rara vez se encuentra antes de las 34 semanas de gestación e incrementa su frecuencia con la edad gestacional avanzada, con una incidencia de 30 a 40% después de las 42 semanas. La motilina, un polipéptido intestinal que estimula la contracción del músculo intestinal, es encontrada en concentraciones más altas en tractos gastrointestinales fetales de postérmino que en los de pretérmino. Además, la inervación parasimpática intestinal y la mielinización también incrementan en gestaciones tardías, lo que implica que el incremento de la incidencia puede reflejar la maduración de la peristalsis del intestino fetal. Por lo tanto, en gestaciones tardías, particularmente postérmino, el líquido meconizado puede ser un evento fisiológico, reflejando la maduración de la función intestinal fetal.

a. Distres fetal

El líquido meconizado ha sido atribuido a estrés secundario a hipoxia e infección. El pasaje de meconio ocurre más frecuentemente cuando las saturaciones de oxígeno de la vena umbilical son menores de 30%. No obstante, los valores predictivos de LM para distrés fetal y acidosis al nacer son pobres. El pasaje de meconio patológico está asociado con oligoamnios, índice de pulsatilidad de la ACM reducido, pirexia materna, uso de opioides/ cocaína y múltiples asas de cordón umbilical alrededor del cuello en embarazos pos término.

El líquido meconizado es más prevalente en embarazos complicados con colestasis gestacional y se reporta que los ácidos biliares séricos maternos estimulan la motilidad colónica y tienen una correlación directa con líquido meconizado. Los estudios sugieren que el pasaje de meconio antes de la labor puede ser un fenómeno fisiológico, pero el pasaje de meconio fresco durante la labor es probablemente un proceso patológico. El grado de LM está relacionado con el grado de hipoxia; una teoría para explicar esto es que durante la hipoxia la circulación fetal deriva sangre del intestino hacia el cerebro y el corazón, lo que resulta en isquemia intestinal, esto causa relajación del esfínter anal fetal e incremento de la peristalsis gastrointestinal, llevando al pasaje de meconio. Estudios sugieren que en el útero, la hipoxia y la acidosis llevan a un incremento de la peristalsis gastrointestinal fetal mediado por el nervio vago y relajación del esfínter anal que lleva a pasaje de meconio.

b. Grado de meconio

Por muchos años se ha intentado correlacionar el espesamiento del meconio con un peor resultado perinatal, pero debido a la subjetividad de la evaluación del espesor de meconio, ha sido muy difícil comparar los estudios con rigor científico. Incluso, se ha demostrado que la coincidencia inter e intra observador del grado de tinción meconial es pobre (tabla 4).

Tabla 4

Sistema estándar de grados de meconio

Grado de meconio	
Grado 1	Líquido amniótico con color verde claro
Grado 2	Líquido amniótico con tinción uniforme diluida de color marrón
Grado 3	Líquido amniótico con tinción uniforme espesa de color verde intenso o marrón

Parece existir una asociación lineal significativa entre el espesor del meconio y los patrones de frecuencia cardiaca fetal anormal durante la labor, puntajes bajos de Apgar y riesgo de cesárea. También parece haber un riesgo incrementado de admisión a cuidados intensivos en embarazos con meconio espeso cuando se compara con aquellos con líquido amniótico claro, sugiriendo que el meconio espeso, y no el diluido, está asociado con riesgo de complicaciones perinatales durante la labor y el parto.

Un sistema de medición cuantitativa de la concentración de meconio usando un “meconiocrito” (porcentaje por volumen de componente sólido de meconio) fue propuesto en los años 1990s, pero este no fue adoptado clínicamente.

A pesar de ser limitada la evidencia de buena calidad que sugiere que el uso de un sistema para graduar el meconio tiene un impacto significativo en el resultado neonatal, la mayoría de los obstetras deberían considerar el meconio espeso como un signo más ominoso que el meconio diluido, y en este sentido, el National Institute of Clinical Excellence (NICE) recomienda un sistema de puntaje estandarizado para el grado de tinción meconial y su asociación con el resultado neonatal, y el monitoreo después del nacimiento.

2.11.3. Manejo intraparto

a. Meconio en el feto término

Conforme el intestino fetal madura, el meconio se mueve más cerca del colon distal y el recto. De forma que al término hay una mayor proximidad entre el meconio y el esfínter anal. Por esta razón, la cantidad de estrés fetal requerido para iniciar la liberación del meconio puede ser trivial como ocurre con la compresión del cordón umbilical durante la labor normal. La tabla 2 muestra los factores de riesgo para líquido amniótico teñido de meconio en fetos de término.

Tabla 5

Factores de riesgo de pasaje de meconio

Antenatal	Intraparto
Edad materna avanzada	Anormalidades de la frecuencia cardiaca fetal
Raza (negra africana, sudasiática)	Perfil biofisico anormal
Embarazo post-término	Labor prolongada (primero y segundo estadio)
Insuficiencia placentaria	Malpresentación fetal
Hipertensión materna y preeclampsia	Parto pélvico vaginal
Diabetes materna	
Obesidad materna	
Colestasis del embarazo	
Restricción del crecimiento	
Fumado	
oligoamnios	
Consumo de cocaína	

La evidencia sugiere que en la presencia de un patrón de frecuencia cardiaca normal no hay correlación significativa entre líquido meconizado y pH arterial de cordón umbilical, pero cuando las anomalías de la frecuencia cardiaca fetal están presentes, el pasaje de

meconio está asociado con un pH arterial umbilical más bajo en comparación con aquéllas en presencia de líquido amniótico claro.

Independientemente de un patrón de frecuencia cardíaca fetal normal o anormal, el líquido amniótico meconizado está asociado con puntajes más bajos de Apgar al minuto 1 y 5, que los obtenidos con patrones similares de frecuencia cardíaca fetal en presencia de líquido amniótico claro; el grado de asociación es mayor con meconio espeso.

Muestras sanguíneas fetales tomadas durante la labor han mostrado que la presencia de meconio en ausencia de anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, está asociada con registros de pH del cuero cabelludo fetal más altos y mejores puntajes de Apgar que aquellos encontrados con líquido meconizado y anomalías de la frecuencia cardíaca fetal.

Esto sugiere que el pasaje de meconio, en la ausencia de otros signos de distrés fetal, no es un signo de hipoxia, y por lo tanto, no es una indicación de muestreo de sangre fetal. Las anomalías de la frecuencia cardíaca fetal son mejor predictor de hipoxia fetal que el meconio solo, y la aparición de un trazo de frecuencia cardíaca fetal anormal en presencia de meconio es un fuerte indicador de distrés fetal, superior a las anomalías de la frecuencia cardíaca fetal solamente.

Además, el líquido amniótico teñido de meconio en ausencia de anomalías de la frecuencia cardíaca fetal, está asociado con puntajes de Apgar reducido y morbilidad perinatal incrementada, probablemente debido a aspiración de meconio al nacer en fetos sanos. El NICE ha hecho varias recomendaciones relacionadas al manejo intraparto con líquido amniótico teñido de meconio:

- Monitoreo fetal electrónico continuo para cualquier mujer con líquido amniótico teñido significativamente de meconio, definido como verde oscuro u oscuro que es aquel espeso o con cualquier cantidad de grumos de meconio
- Monitoreo fetal electrónico continuo en las mujeres con líquido teñido ligeramente de meconio con base en una evaluación de riesgo que incluya el estadio de la labor, el volumen de líquido, la paridad, el patrón de la frecuencia cardíaca fetal, y posible traslado

- Obtener una muestra de sangre fetal si se presente cualquier signo cardiotocográfico de distrés fetal. Si el pH es menor de 7.21 se debe realizar un parto de emergencia.

c. Meconio en fetos pretérmino

La incidencia de LAM en fetos de pretérmino es aproximadamente 5%, pero está asociada con un resultado neonatal más pobre cuando se compara con gestaciones similares con líquido amniótico claro, sugiriendo que el LAM es un factor de riesgo independiente de la edad gestacional. En fetos pretérmino, entre mayor sea la distancia colónica recorrida por el meconio para salir, mayor será la duración y la severidad del estrés requerido para lograr el pasaje del meconio; esto puede explicar el incremento de la morbi-mortalidad perinatal vista en este grupo. El LAM en fetos pretérmino, especialmente en el segundo trimestre, puede estar asociado con infecciones agudas ascendentes, y se ha especulado que las infecciones intra-amnióticas pueden causar gastroenteritis y diarrea fetal. La amniocentesis realizada en mujeres que se presentan en labor de parto pretérmino con membranas intactas, ha mostrado un incremento significativo de la tasa de cultivos bacterianos positivos cuando el líquido meconizado está presente, y estas mujeres son más propensas al parto pretérmino, sugiriendo que el pasaje del meconio es un factor de riesgo para invasión bacteriana, corioamnioitis y parto pretérmino.

d. Complicaciones del líquido amniótico teñido de meconio

Mujeres con LAM son más propensas a desarrollar complicaciones maternas que incluyen corioamnioitis, endometritis y una tasa más alta de cesáreas. El LAM en presencia de anomalías de la frecuencia cardíaca fetal es un fuerte indicador de distrés fetal. Las complicaciones neonatales incluyen la mayor necesidad de resucitación neonatal, de admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y muerte perinatal. El meconio reduce la actividad antibacteriana del líquido amniótico de forma que incrementa el riesgo de sepsis neonatal. Tasas más altas de óbitos, puntajes más bajos de Apgar y

encefalopatía hipóxico- isquémica han sido asociadas con LAM. La complicación más seria, es la aspiración de meconio que resulta en severo distrés respiratorio: el síndrome de aspiración de meconio.

2.11.4. Síndrome de aspiración de meconio (SAM)

La definición de SAM es distrés respiratorio que ocurre inmediatamente después de nacer en un infante nacido en presencia de LAM, y con hallazgos radiológicos compatibles (sobre expansión de los pulmones con infiltrados difusos) que no puedan ser explicados por ninguna otra causa. Esto ocurre en aproximadamente 5% de los infantes nacidos con LAM y tiene una tasa de mortalidad en la región de 3-5%. El SAM describe un amplio espectro de enfermedad respiratoria, desde distrés respiratorio leve a enfermedad severa y muerte a pesar de ventilación mecánica y puede ocurrir si las partículas de meconio son aspiradas dentro del pulmón de un infante previo, durante o inmediatamente después del nacimiento.

El meconio ha sido encontrado, distalmente tan lejos como en los alveolos de los infantes nacidos muertos. Además, estudios con eritrocitos marcados con Cr51 y contraste radio-opaco inyectados dentro del líquido amniótico han demostrado que el líquido amniótico entra en los pulmones fetales en fetos humanos no asfixiados, sugiriendo que la aspiración de meconio ocurre en útero. Estudios en animales han demostrado que el gasping intrauterino (jadeo), que resulta en mayor aspiración de meconio, ocurre en fetos expuestos a la hipoxia, lo que implica que el distrés fetal es un factor de riesgo de desarrollo de SAM. Actualmente no hay forma de distinguir quienes desarrollan aspiración de meconio del jadeo intrauterino y quienes por inhalación al nacimiento.

Quizás el factor de riesgo más significativo para SAM es el parto pos-término, debido a la alta prevalencia de LAM y la incidencia mayor de oligoamnios en esta población. El oligoamnios predispone a compresión del cordón umbilical que puede explicar la mayor frecuencia de LAM, pero más importante, el pasaje de meconio en presencia de oligoamnios resulta en líquido amniótico teñido de meconio más espeso que puede resultar en un SAM de mayor severidad.

a. Patofisiología

El mecanismo por el cual el meconio induce este síndrome es multifactorial y complejo. Obstrucción de la vía aérea es usualmente el problema inicial encontrado en el neonato con SAM, no obstante, la obstrucción completa es inusual. Las cantidades pequeñas de meconio pueden migrar a las vías aéreas distales ocasionando atrape aéreo pulmonar, hiperinflación de los pulmones e incluso, subsecuente neumomediastino o neumotórax. La obstrucción de la vía aérea pequeña es seguida por colapso alveolar parcial y desbalance ventilación- perfusión. La obstrucción completa de las vías aéreas más pequeñas con meconio hace que el aire sea absorbido y resulte una atelectasia.

Pneumonitis puede ser resultar del efecto tóxico directo de los contenidos del meconio y la infiltración de un gran número de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos dentro de las vías aéreas y el parénquima pulmonar, que median una intensa respuesta inflamatoria que resulta en daño tisular directo. Esta respuesta inflamatoria es mediada por citoquinas quimiotácticas presentes en el meconio, las cuales llevan a niveles altos de mediadores vasoactivos (leucotrienos, prostaglandinas) que resultan en vasoconstricción pulmonar.

Inactivación del surfactante. El meconio interfiere con la capacidad de disminuir la tensión de superficie propia del surfactante, llevando a disminución de la distensibilidad pulmonar (compliance) y la oxigenación. Los estudios muestran que el tratamiento con surfactante en infantes con SAM no afecta significativamente la mortalidad, pero sí disminuye el número de infantes que necesitan el tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea. (ECMO).

Apoptosis Estudios han postulado que la exposición a meconio lleva a apoptosis inducida por angiotensina II en células pulmonares que resultan en daño pulmonar agudo. En conejos recién nacidos, varios tipos celulares expresan receptores de angiotensina II (tipo 1) después de la exposición a meconio humano. La teoría es que el sistema pulmonar renina- angiotensina contribuye con la fisiopatología del SAM.

Todos estos mecanismos resultan en hipoxia, acidosis e hipercapnia, que llevan a vasoconstricción pulmonar. Si la vasoconstricción persiste, la hipertensión pulmonar

puede desarrollarse, constituyendo un hallazgo común en el SAM fatal.

b. Manejo

El manejo de los infantes nacidos con líquido meconizado ha sido controversial. Algunos afirman que la intervención más efectiva para prevenir el SAM consiste en la remoción del meconio de la faringe y la tráquea, antes y después del nacimiento, de todos los infantes nacidos con LAM, mediante la succión de la boca y la orofaringe a nivel del perineo materno, para luego recibir intubación endotraqueal y aspiración.

Sin embargo, esta práctica ha sido repetidamente cuestionada y la evidencia más reciente avala un abordaje más liberal con base en la condición neonatal al nacimiento, y el grado de tinción de meconio del líquido amniótico.

La aspiración orofaríngea y nasofaríngea previa al nacimiento de los hombros, casi universalmente aceptada, recientemente no demostró tener efecto en la incidencia de SAM, la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la hospitalización cuando se comparó con la no aspiración. La aspiración prenatal puede ser peligrosa con riesgos potenciales tales como apneas, bradicardia por reflejo vagal, retraso en la resucitación y daño del paladar o la faringe. Por ello, el NICE no recomienda su uso previo al parto.

La intubación endotraqueal y la aspiración tienen más de 20 años siendo el abordaje estándar para los niños nacidos con LAM, pero tiene un punto de controversia. Parece que los neonatos nacidos con buen tono muscular y una frecuencia cardíaca normal (>100 latidos por minuto) no se benefician de la aspiración traqueal; no hay reducción en el SAM o mejoría de los resultados neonatales.

Adicionalmente, en un recién nacido vigoroso puede ser difícil la visualización de las cuerdas vocales, lo cual incrementa potencialmente el riesgo de daño esofágico o traqueal. No obstante, el NICE, recomienda que las vías aéreas superiores sean aspiradas si hay meconio espeso presente en la orofaringe. Si el infante nace deprimido, la laringoscopia y la aspiración bajo visión directa debe ser realizada por un profesional entrenado en soporte neonatal avanzado; la evidencia actual no avala ni refuta el succión endotraqueal rutinaria.

Cuidado neonatal. La mayoría de los infantes nacido en presencia de LAM espeso no requieren ninguna intervención más allá de ser monitorizados por signos de distrés respiratorio, los cuales si ocurren generalmente lo hacen dentro de las primeras 12 horas de vida. NICE recomienda que estos neonatos sean observados cercanamente por 1 a 2 horas después de nacidos y después, cada 2 horas durante las primeras 12 horas de vida. Aquellos nacidos en presencia de LAM no espeso deben ser observados por 1 a 2 primeras horas de vida, y revisados por un neonatólogo si hay necesidad en cualquier momento. Las observaciones deben incluir:

- Bienestar general
- Movimientos del tórax y aleteo nasal
- Color de la piel
- Alimentación
- Tonos muscular
- Temperatura
- Frecuencia cardíaca y respiratoria

Un estudio reciente mostró que el SAM rara vez se desarrolla en neonatos con puntajes de Apgar por arriba de 8 a los 5 minutos, y sugirió que estos recién nacidos pueden ser dados de alta prontamente después del nacimiento en forma segura; sin embargo, esto aún no ha sido puesto en práctica rutinaria.

Si hay signos de SAM, el recién nacido debe ser trasladado a la UCIN. El manejo en la UCIN depende la función pulmonar del neonato y los hallazgos radiográficos (la severidad de los hallazgos de los rayos X no siempre correlacionan con el cuadro clínico); estos neonatos pueden requerir ventilación mecánica y terapias adicionales tales como bicarbonato de sodio, drogas vasoactivas, oxido nítrico y ECMO en casos severos.

La administración de surfactante no está recomendada para el uso rutinario pero podría ser beneficioso en pacientes con enfermedad predominantemente parenquimatosa y falla respiratoria severa; un meta-análisis de la colaboración Cochrane concluyó que el surfactante puede reducir la severidad del SAM y disminuir el número de pacientes con falla respiratoria progresiva que requiere soporte con ECMO. A pesar de que la terapia con esteroides no es rutinariamente recomendada, hay algunos estudios que sugieren que

los esteroides sistémicos e inhalados mejoran el resultado de infantes con SAM sin efectos adversos severos.

c. Infección

Existe asociación entre LAM y el desarrollo de corioamnioitis, con una mayor incidencia de corioamnioitis clínica e histológica asociada con LAM intraparto en comparación con líquido amniótico claro. Esto tiene varias posibles implicaciones: incrementa el riesgo de sepsis neonatal y morbi-mortalidad; predispone a distocias, de forma que incrementa las tasas de parto operatorio, y por último la corioamnioitis es un factor de riesgo para el desarrollo de endometritis posparto y su morbilidad materna asociada. El líquido amniótico en general es un medio de crecimiento pobre o nulo para bacterias; sin embargo, en la presencia de meconio hay un incremento de 3 veces en aislamientos bacterianos de LAM cuando se compara con líquido claro. Los especímenes aislados más comúnmente son *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Streptococci* and *Listeria monocytogenes*.

Se ha sugerido que el LAM intraparto debe ser considerado un marcador potencial para morbilidad infecciosa, pero es desconocido si los antibióticos profilácticos son beneficiosos en reducir la morbilidad fetal y materna, lo cual requiere investigación adicional. En la práctica, la mayoría de los infantes recibirán antibiótico en los primeros días de vida antes de que pueda descartarse el diagnóstico de neumonía.

d. Prevención del Síndrome de Aspiración de Meconio

Muchos casos de SAM pueden ser prevenidos por la evaluación de los factores de riesgo, el monitoreo fetal continuo y la apropiada remoción del meconio de la faringe y la tráquea. La aspiración de la vía aérea reduce la incidencia de meconio, pero no elimina el riesgo completamente. De forma que otros métodos han sido propuestos para reducir la morbilidad y mortalidad perinatales causadas por el LAM.

e. Amnioinfusión

Una revisión de Cochrane no encontró evidencia de que la amnioinfusión se asocie con alguna mejoría significativa en las tasas de cesárea, SAM, morbilidad perinatal severa o muerte perinatal en escenarios de vigilancia perinatal estándar; de forma que no está recomendada como estándar para embarazos complicados con meconio. Las complicaciones de la amnioinfusión incluyen sobredistensión uterina e hipertensión, ruptura de cicatriz uterina previa, anomalía de la frecuencia cardíaca fetal, prolapso del cordón umbilical y corioamnionitis. En centros donde la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal es rutina, la amnioinfusión no confiere beneficio adicional y por lo tanto, no está recomendada por el NICE.

Sin embargo, algunos estudios recientes en centros con vigilancia perinatal limitada (o sea, monitoreo fetal limitado o personal neonatal limitado) sugieren una reducción en el SAM con la amnioinfusión, así como una reducción significativa en la incidencia de cesáreas, acompañada de una disminución de la morbilidad materna; no es claro si esto es debido a la atención extra recibida por las mujeres, o beneficio directo del procedimiento.

f. Inducción de la labor a las 41 semanas

Debido a la mayor prevalencia de LAM en el embarazo de pos término, se especuló que la inducción de la labor podría disminuir la incidencia de distrés fetal y SAM. Por el contrario, el proceso de la inducción de la labor por sí mismo puede incrementar el riesgo de LAM debido al efecto de los agentes de inducción usados, o por generar hipoxia fetal. Hay evidencia sustancial que vincula las prostaglandinas, particularmente el misoprostol, con LAM, ya sea por el efecto directo sobre el intestino fetal o en relación con la hiperestimulación uterina.

Hay un riesgo teórico de incremento de LAM con la amniotomía en relación con el incremento de la contracción uterina, o con el aumento de la presión sobre la cabeza fetal o cordón umbilical como resultado de la reducción del líquido amniótico. No obstante, una revisión sistemática de Cochrane reportó que la inducción rutinaria de la labor a las 41 semanas reducía la mortalidad perinatal y el riesgo de SAM sin incrementar el riesgo

de parto operatorio. Además, otros estudios han mostrado una relación positiva entre la duración de la labor (primer estadio, segundo estadio y duración total) y riesgo de LAM, y han señalado que el uso de la amniotomía más oxitocina para la inducción de labor vs el manejo expectante, se asociaron con reducción del LAM.

g. Otros métodos potenciales

No hay evidencia que soporte el uso de narcóticos maternos para reducir la incidencia de gasping fetal.

Varios métodos de fisioterapia tales como el drenaje postural, la presión cricoidea y la terapia vibratoria para los neonatos nacidos con LAM, no han mostrado beneficio alguno, no están exentos de complicaciones y retrasan la institución de terapias más efectivas; por lo tanto no están recomendados.

Bibliografía

1. Hutton, E. And Thorpe, J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: What does the evidence tell us? *Early Human Development* 2014;90: 333-339
2. Rahman S, Unsworth J, Vause S. Meconium in labour. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2013; 23:8.
3. Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal sepsis *Cochrane Database Syst Rev* 2014nov 6:CD007772.
4. Hansen, R. et al. Research article. First pass meconium samples from healthy term vaginally delivered neonates: an analysis of the microbiota. *Pros one.* 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0133320.
5. Park, B. And Lee, B. Use of meconium in perinatal epidemiology: potential benefits and pitfalls. *Annals of Epidemiology.* 2014; 24:878-881.

CAPÍTULO III

3. CONCLUSIONES

A continuación se presentan las conclusiones como parte fundamental del trabajo realizado. La sífilis durante el embarazo aún representa un problema de salud pública alrededor del mundo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, y la Academia Americana de Pediatras, recomiendan el tamizaje de sífilis prenatal durante al primera visita prenatal y su repetición a las 32-36 semanas, si la mujer está en riesgo de padecer sífilis. El CDC recomienda que toda mujer debe ser tamizada serológicamente para sífilis en la primera visita prenatal y para pacientes de alto riesgo, durante el tercer trimestre y en el parto. Además, cualquier mujer que tenga un parto de un óbito después de las 20 semanas debe descartársele sífilis. Las pruebas serológicas pre-concepcionales para sífilis podrían representar la calve para reducir la incidencia de SC.

Asimismo, algunas de las manifestaciones de la infección por dengue durante el embarazo pueden aumentar los riesgos del embarazo. Por ejemplo, la trombocitopenia, la salida de plasma o la tendencia a la hemorragia secundaria a la fiebre hemorrágica (observada en algunos casos de dengue) pueden tener graves consecuencias para la madre y el feto.

De igual forma, algunas de las presentaciones del dengue pueden confundirse con complicaciones obstétricas primarias, por ejemplo la presencia de tos y disnea con un cuadro de embolia pulmonar; o la hemorragia vaginal en dengue hemorrágico con alguna condición obstétrica que suele presentarse con sangrado transvaginal; o la plaquetopenia y al alteración de las enzimas hepáticas con el síndrome de HELLP. Por lo tanto, se debe sospechar el diagnóstico de dengue en una embarazada en zonas endémicas y épocas epidémicas

Las principales complicaciones del dengue durante el embarazo son: parto pretérmino, y riesgo de hemorragia prolongada e intensa durante la cesárea o el parto. La introducción exitosa de vacunas contra el dengue efectivo y seguro será un paso clave en la prevención de la infección y enfermedad del dengue.

La patogénesis del tipo más común de DMG es similar al de la DMT2, con disfunción de células B el páncreas y resistencia crónica a la insulina. El embarazo como un estado de resistencia a la insulina puede revelar deficiencia pre existente en la secreción de la insulina o sensibilidad a la insulina estando presente una falla relativa de células B.

Las causas de infertilidad femenina son congénitas y adquiridas, afectando el útero, las trompas de Falopio y los ovarios. Las imágenes juegan un rol importante en la evaluación de la infertilidad femenina, con la HSG, US, sonoHSG y RM desempeñando un rol complementario en el tamizaje, el diagnóstico y el manejo de varios desórdenes

El abordaje del factor femenino de infertilidad a menudo empieza con la HSG para evaluar el útero y las trompas de Falopio por anomalías congénitas y adquiridas, seguida de US, la sonoHSG o RM cuando la caracterización adicional es necesaria. Hallazgos normales en la HSG pueden indicar causas de infertilidad de origen ovárico u hormonal, mientras que la falla para canular el cérvix puede indicar estenosis u obstrucción del canal cervical.

El manejo del pasaje de meconio intrauterino ha generado considerable controversia. Su relación exacta con distrés fetal es compleja, dependiente de varios factores que incluyen edad gestacional fetal y anomalías de la frecuencia cardiaca fetal, y no es completamente entendida. El pasaje de meconio continua por ser un problema común y el SAM está asociado con casos severos de distrés respiratorio neonatal, complicaciones neurológicas y muerte. Los neonatos en mayor riesgo son aquellos con hipoxia intrauterina, los nacidos con meconio espeso y aquellos cuyo vigor fetal está deprimido al nacer.

El hallazgo de meconio debe orientar hacia la evaluación de la paciente y la institución de monitoreo fetal continuo para vigilancia del bienestar fetal; los patrones de la frecuencia cardiaca fetal serán los mejores predictores de aquellos que requerirán intervención al nacer. Es importante que todos los profesionales de salud que atienden partos posean el conocimiento del manejo del LAM y sean entrenados en las intervenciones propiamente obstétricas y neonatales requeridas.

BIBLIOGRAFÍA

- ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologist. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4.1999.
- ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologist. Management Alloimmunization. Number 75.2006
- Acosta G, Acosta J, Bitar A, Carmona R. and Cervantes A. Manejo del dengue hemorrágico durante el embarazo y presentación de dos casos. Rev colombiana de Obstetricia y Ginecología. Vol 52:1. 2001.
- Alijotas J, Garrido C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. Obstet Gynec survey 2013; 68 (6):445-466
- Allison, S.,Hollow,M., Lev-Toaff,A. Pearls and Pitfalls in Sonohysterography. Ultrasound Clin 2010; 5:195-207.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 522: incidentally detected short cervical length. Obstet Gynecol 2012;119:879.
- Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volumen, biophysical profile, and modified biophysical profile- an overview. Semin Perinatol 2008; 247-252.
- Armstrong, L., Fleischer, A., Andreotti, R. Three dimensional volumetric sonography in gynecology. An overview of clinical applications. Radiol Clin N Am 2013; 5:1035-1047.
- Bentsi-Enchill A. et al. Long term safety assessment of live attenuated tetravalent dengue vaccines: deliberations from a WHO technical consultation. Vaccine 2013; 31: 2603-2609.
- Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. Obstet Gynecol. 2005; 106:181-9.

- Biggio J and Anderson S. Spontaneous Preterm Birth in Multiples. *Clin Obstet Gynec.*
- Branch W, et al. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363:1740-1747
- C.R. Woods, “Syphilis in children: congenital and acquired”, *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, vol. 16, no 4, pp. 245-257, 2005.
- Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W. *ultrasonografía en Obstetricia y diagnóstico prenatal.* Ediciones Journal. Buenos Aires, Argentina.2003.
- Callen, P. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología.* Quinta edición. Editorial Elsevier Masson. Barcelona, España. 2009.
- Carroll D, Toovey S, Gompel A. Dengue fever and pregnancy- A review and comment. *Trav Med and Inf Dis* 2007; 5:183-188.
- Chalozonitis, A. et al.hysterosalpingography: technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol* 2009; 38:199-205.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone versus cervical cerclage for the prevention of pre-term birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:42.e1–18.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks’ gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:595–609.
- Craig E. Rubens, Yoel Sadovsky, Louis Muglia, Michael G. Gravett, Eve Lackritz, Courtney Gravett. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic. *Science Translational Medicine.* 2014 Vol 6 Issue 262 262sr5 1.
- Creasy R, Resnik R, Iams J, Lockwood C, Moore T. *Creasy and Resnik’ s Maternal- Fetal Medicine. Principles and Practice.* Chapter 26. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. Sixth edition. Saunders Elsevier. 2009.

- Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, CD001060.
- Cunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. *Obstetricia del Williams*. Capítulo 29. Enfermedades y lesiones del feto y el recién nacido. 23^a ed. Editorial Panamericana. 2011.
- D. Ingall and P. J. Sánchez , “Syphilis” en *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. J.S.Remington and J.O.Klein, Eds, pp. 524-556, W.B. Saunders, Philadelphia, 7th edition. 2011
- De Groot L et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65
- De Jong PG, Goddijn M, Middwldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 540-545.
- Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 7:CD004947.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD004661.
- Durán C, Lanza T, Plata J. Fisiopatología y diagnóstico del dengue. *Rev Med Hondur* 2010; 78:136-141.
- El-Sherbiny, W., et al. The Diagnostic Accuracy of Two vs Three Dimensional Sonohysterography for Evaluation of the Uterine Cavity in the Reproductive Age. *J Minim Inva Gynecol* 2015; 22:127-131.
- Empson M, et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholip antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99: 135-144

- Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database SystRev* 2005; (2):CD002859
- Fonseca C, Bayona M. Dengue en embarazadas u recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. *Rev Col Obst Gin* 2010; 61(1): 136-141.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357:462-9. Level I.
- G.J. Walker, “Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, N°3, Article ID CD001143, 2001.
- Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, Driscoll D. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Chapter 32. Red Cell Alloimmunization. Sixth edition. Saunders Elsevier. 2012.
- Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9828):1800–6.
- Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe. 2011.
- Guías clínicas de Medicina Materno Fetal. Servei d’ Obstetícia. Hospital Clínic Barcelona. Febrero 2014.
- Hansen, R. et al. Research article. First pass meconium samples from healthy term vaginally delivered neonates: an analysis of the microbiota. *Pros one*. 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0133320.
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al, for the PREGNANT Trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

- Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38:18-31. Level I.
- Hutton, E. And Thorpe, J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: What does the evidence tell us? Early Human Development 2014; 90: 333-339
- I.C. Michelow, G. D. Wendel, M.V. Norgrd et al., “Central nervous system infection in congenital syphilis”. The New England Journal of Medicine, vol 346, no. 23, pp. 1792-1798, 2002.
- Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Boletín INCIENSA 2013; 25(1):16-17.
- J.M. Alexander, J.S. Sheffield, P.J. Sanchez, J.Mayfield, and G. D. Wendel Jr., “Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy”, Obstetrics and Gynecology, vol.93, N°1,pp. 5-8,1999
- Jaroszuk M, Leguizamon C, Fridrich A, Olivetti F. Enfermedad del dengue en el embarazo. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina.Nº 210. Dic 2011.
- Jokubkiene, L., Sladkevicius, P., Valentin, L. Appearance of the endometrium at saline contrast sonohysterography in the luteal phase of the menstrual cycle: a prospective observational study. Ultrasound Obstet Gynecol2015; 45:339-345.
- K.A.Workowski and S. Berman, “Sexually transmitted diseases treatment guidelines”, Morbidity and Mortality Weekly Report, vol. 59, no. RR-12, pp. 1-113, 2010
- Kaandorp S, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev 2014 (7):CD004734
- Kaandorp SP et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 362:1586-96.
- Kaproth-Joslin, K. and Dogra, V. Imaging of female infertiltiy. A pictorial guide to the hysterosalpingography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging findings of the congenital and acquired causes of female infertility. Radiol Clin N AM 2013 (51):967-981.

- Kim Y, Makar R. Detection of fetomaternal hemorrhage. *Am. J.Hematol.* 87:417, 2012.
- Kutteh W, Hinote C. Antiphospholipid antibody Syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2014:113-132
- L.M.Hill and J.B.Maloney, “An unusual constellation of sonographic findings associated with congenital syphilis”, *Obstetrics and Gynecology*, vol. 78, no. 5, pp. 895-897, 1991
- L.Nathan, D.M. Twickler, M, T.Peters, P.J Sanchez, and G.D Wendel Jr.,”Fetal syphilis: correlation of sonographic findings and rabbit infectivity testing of amniotic fluid”, *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol.12, N°2, pp97-101, 1993.
- Lalor J, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical Profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. Issue 6 CD 000038.
- Liem S, Schuit E, Hegeman M, et al. Cervical pessary for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2013;382:1341–9.
- Luciano, D., Exacoustos C., Johns, A., Luciano, A. Can hysterosalpingo-contrast sonography replace hysterosalpingography in confirming tubal blockage after hysteroscopic sterilization and in the evaluation of the uterus and tubes in infertile patients? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 79.e1-5.
- Ludwin, A. et al. Two and Three Dimensional Ultrasonography and Sonohystrography versus Hysteroscopy with Laparoscopy in the Differential Diagnosis of septate, Bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol* 201; 20: 90-99.
- Maheux-Lacroix et al. Hystrosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Human Reprod* 2014; 29(5):953-963.
- Manning F.. The fetal biophysical profile. *UptoDate* ago 12, 2013.
- Manning, F. Fetal Biophysical Profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 557-577.

- Mari G, Andrignolo A, Abuhamad AZ et al. Diagnosis the fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:400-405.
- Mari G. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of fetal anemia due to Maternal Red cell Alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342(1):9-14.
- Marquard K et al. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril* 2010; 14 (4):1473-1477
- Min YI Tan and Meekai To. Recent advances in the prevention and management of preterm birth. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 40 Publish online 2015 April 2. doi: 10.12703/P7-40.
- Morice A, Marín R, Avila M. Análisis de los grandes problemas predominantes de Salud Pública en Costa Rica. El dengue en Costa Rica: evolución histórica, situación actual y desafíos. Capítulo 10:197-217.
- Negro R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-8
- O'Neill, E and Thorp, J. Antepartum Evaluation of the Fetus and Fetal Well Being. *Clin Obstet Gynecol.* 2012, 55(3):722-730.
- OMS. Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009.
- Organización Panamericana de la Salud. Programa Regional de Dengue. Situación de Dengue en Centro América y República Dominicana. 15 de julio de 2013.
- Oyelese Y, Vintzileos A. The uses and limitations of the Fetal Biophysical Profile. *Clin Perinatol* 2011; 38: 47-54.
- Park, B. And Lee, B. Use of meconium in perinatal epidemiology: potential benefits and pitfalls. *Annals of Epidemiology.* 2014; 24:878-881.
- Pizarro D. Dengue, dengue hemorrágico. *Acta Pediátr Costarric* 2009; 21(1).

- Pouliot S, Sawyer H, Xiong X, Harvile E, Paz V, Tomashek K. Maternal dengue and pregnancy outcomes: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65:107-118.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:S60.
- R.L. Goldenberg and C. Thompson “The infectious origins of stillbirth”. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol. 189, no 3, pp 861-873, 2003
- Rahman S, Unsworth J, Vause S. Meconium in labour. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2013;23:8
- Roberts D, Dalziel SR: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD004454.
- Rodríguez I, Mier L, romero T, Schwartz I, Burke D, Cummings D. Potencial oppurtinities an perils of imperfect dengue vaccines. *Vaccine* 2014 32: 514-520.
- Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:124.e1-19. Level I.
- S. M. Berman, “Maternal Syphilis: pathophysiology and treatment”, *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 82, no. 6, pp 433-438, 2004.
- Santiago J, Ramos- Corpas D, Oyonate S, Montoya F. Current clinical management of anti Kell alloimmunization in pregnancy. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biolo* 136?151.2008.
- Schankath, A. et al. Hysterosalpingography in the workup of female infertility: indications, technique and diagnostic findings. *Insights imaging* 2012(3):475-483.
- Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, Nassar A, Serra V, Combs C, Vayssiere C, Aboulghar M, Wood S, Cetingöz E, Briery C, Fonseca E, Worda K, Tabor A, Thom E, Caritis S, Awwad J, Usta I, Perales A, Meseguer J, Maurel K,

- Garite T, Aboulghar M, Amin Y, Ross S, Cam C, Karateke A, et al.: Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2014, 122:27-37.
- Seshadri, S., et al. The evolving role of saline infusion sonography (SIS) in infertility. *Eur J Obst Gyn Reprod Bio* 2015; 185:66-73.
- Shahine, L and Lathi, R. Recurrent Pregnancy Loss. Evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin N Am* 42(2015)117-134
- Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal sepsis *Cochrane Database Syst Rev* 2014nov 6:CD007772.
- SMFM Clinical Guideline. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Vincenzo Berghella, MD. *A J Obstet and Gynecol*, 2012.
- Socolov, D. et al. Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hysterosalpingo contrast sonography or radiographic hysterosalpingography. *Technology Assessment in obstetrics and gynecology* 2012; 119(6):1325-1328.
- World Health Organization, The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, http://whqlibdoc.who.int/2007/9789241595858_eng.pdf,2007.
- Yaslow C, Carney J, Kutteh W. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93: 1234-1243
- Ziakis PD Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1256-62

ANEXOS

Anexo N°1

Tema I: Sifilis y embarazo



Figura 1: Treponema pallidum



Figura 2: Chancro sifilítico



Figura 3: Roséola sifilítica



Figura 4: Lesiones de plantas y palmas



Figura 5: Condiloma plano



Figura 6: Hidrops fetal por sífilis

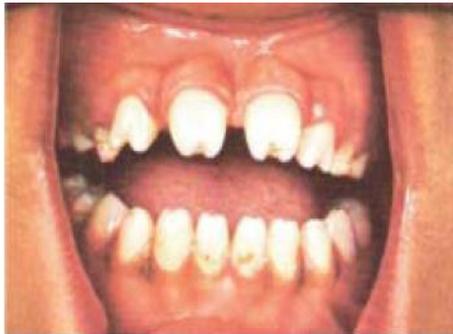


Figura 7: Dientes de Hutchinson



Figura 8: Microscopia de campo oscuro