



REVISTA LATINOAMERICANA DE PERINATOLOGÍA

Órgano Oficial de la

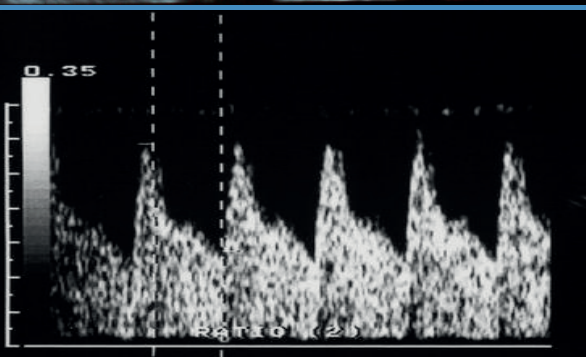
Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal

ISSN print: 1390-8480

ISSN online: 1390-8499

Rev Latin Perinat 2024, 27 (2)

Fundada en 1982



MENSAJE DEL EDITOR

ARTÍCULOS POR INVITACIÓN

1. COMO PREVENIR LA PRIMERA CESÁREA Y VOLVER AL NACIMIENTO NATURAL

ARTICULOS ORIGINALES

2. EFECTOS DE UNA DOSIS BAJA DE ASPIRINA SOBRE LA RESPUESTA PRESORA A LA ANGIOTENSINA II DURANTE EL EMBARAZO.
3. MORBILIDAD NEONATAL ASOCIADA A DIABETES GESTACIONAL
4. PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO MEDIANTE LA MEDICIÓN DE LA LONGITUD Y EL ÍNDICE DE CONSISTENCIA CERVICAL.
5. CERTEZA ECOGRÁFICA PARA DETERMINAR LA VÍA DEL NACIMIENTO EN EMBARAZADA CON CESÁREA ANTERIOR.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN O METAANÁLISIS

6. ESTADO ACTUAL Y PERFIL DEL SÍNDROME DE HELLP

REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

7. RESULTADO PERINATAL FAVORABLE EN PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE ASOCIADA A TROMBOFILIA HEREDITARIA Y ANTICUERPOS ANTICELULARES POSITIVOS.

EPIGENÉTICA Y GENÓMICA

8. ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y EMBARAZO: REALIDAD DE UNA HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

TERAPIA Y CIRUGÍA FETAL

9. EFECTO CARDIOLÓGICO FETAL DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Indexada:

World Association of Medical Editors; National Library of Medicine; Scientific Electronic Library Online; Centro Latinoamericano de Información Científica; Sociedad Latinoamericana de Editores Médicos; MIR Latinoamérica; Biblioteca Regional de Medicina.



PARTO vs CESAREA

Estrategias emergentes para volver al
nacimiento natural



CAPITULOS LÍDERES

67 autores de 14 países

Posición vertical en el trabajo de parto

Hipnoparto: control del dolor del trabajo de parto mediante hipnosis

Reanimación fetal intrauterina

Parto vs Cesárea

Manejo quirúrgico conservado en acretismo placentario

daltonavilagamboa@hotmail.com

**FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE
ASOCIACIONES DE MEDICINA PERINATAL (FLAMP)**

**CONSEJO EJECUTIVO
MIEMBROS FUNDADORES**

Dr. Samuel Karchmer (México)
Dr. Dalton Ávila Gamboa (Ecuador)
Dr. Carlos Suárez Lavayen (Bolivia)
Dr. Luis Carlos Jiménez (Colombia)
Dr. Francisco Klein (Chile)
Dr. Carlos Ávila Gamboa (Ecuador)
Dr. Roberto Cassis (Ecuador)
Dr. Ernesto Díaz del Castillo (México)
Dr. Guillermo Vasconcelos (México)
Dr. Pedro Ponce Carrizo (Panamá)
Dr. Manuel González del Riego (Perú)
Dr. Luis Grullón (Rep. Dominicana)
Dr. Saul Kizer (Venezuela)

PAST PRESIDENTES

Dr. Samuel Karchmer
Dr. Dalton Ávila Gamboa
Dr. José Garrido
Dr. Marcelo Zugaib
Dr. Arnaldo Acosta
Dr. Soubhi Kahlale

**PRESIDENTES DE ASOCIACIONES
Y DE COMITÉS DE MEDICINA
MATERNO FETAL**

Dr. Arturo Cardona (México)
Dr. Jorge Delgado (Cuba)
Dra. Mayra Molina (Rep. Dominicana)
Dra. Diana Ambrocio (Guatemala)
Dr. Nestor Pavón (Nicaragua)
Dr. Joaquín Bustillos (Costa Rica)
Dr. Pedro Ponce (Panamá)
Dr. Juan Perez Wulff (Venezuela)
Dr. Dario Santacruz (Colombia)
Dr. Eduardo Bauer (Ecuador, FEAMP)
Dra. Maritza Terreros (Ecuador, AEMP)
Dr. Walter Ventura (Perú)
Dr. Elmer Balderrama (Bolivia)
Dr. Renato Sá (Brasil)
Dra. Paula Vargas (Chile)
Dra. Liliana Voto (Argentina)
Dra. Verónica Fiol (Uruguay)
Dr. Lindolfo Mendoza (Paraguay)

**DIRECTORIO ADMINISTRATIVO,
2023-2026**

Presidente Ejecutivo: Dr. José A. Garrido
(Rep. Dominicana)
Presidente Emérito: Dr. Samuel Karchmer
(México)
Vicepresidente: Dr. Joaquín Bustillos (Costa Rica)
Secretario General: Dr. Dalton Ávila
(Ecuador)
Tesorero: Dr. Luis Grullón (Rep. Dominicana)
Comité Área Académica:
Dr. Saulo Molina-Giraldo (Colombia),
Dr. Walter Ventura (Perú)
Comité de Congresos y Cursos:
Dr. Eugenio Calderón (Costa Rica),
Dr. Pedro Ponce (Panamá),
Dr. Julio Gonell (Rep. Dominicana)
Comité de Investigación Científica:
Dr. Leonel Briozzo (Uruguay),
Dr. Francisco Mauad, filho (Brasil)
Comité de Relaciones Internacionales:
Dr. Fernando Avila (Ecuador)
Coordinador Zona Americana Norte:
Dr. Edgar Hernández Andrade (USA)
Coordinador Zona Americana Sur:
Dr. Miguel Ruoti (Paraguay)
Coordinador Zona Europea:
Dr. Alberto Puertas (España)

www.revistaflamp.com

Para comunicarse con la revista, escribir a:

flampacademico@hotmail.com

(suscripciones, comunicaciones comerciales)

daltonavilagamboa@hotmail.com

(artículos y reportes a Editor Jefe)

marianela@fmed.edu.uy

(consultas y sugerencias a Consejo Editorial)

REVISTA LATINOAMERICANA DE PERINATOLOGÍA
(Rev. Latin. Perinat. 2024, 27 (2))
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE ASOCIACIONES DE
MEDICINA PERINATAL (FLAMP)
WORLD ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE (WAPM)
FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA (FLASOG)

Comité Medicina Perinatal

CUERPO EJECUTIVO

DIRECTOR EMÉRITO: Dr. Samuel Karchmer.
Profesor Titular, Especialidad en Ginecología y
Obstetricia. Posgrado UNAM. Presidente FLASOG.
Presidente Emérito FLAMP (México)

DIRECTOR: Dr. Ricardo García Cavazos Hospital
General de México (Ciudad de México, Mexico)

EDITOR JEFE: Dr. Dalton Ávila. Secretario General
FLAMP (Ecuador)

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Fernanda Blasina (Área neonatal / Chile)

Dr. José A. Poblete (Área Perinatal / Chile)

Dr. Francisco Mauad, filho (Área ecográfica / Brasil)

Dr. Juan A. Pérez Wulff (Área Obstétrica/Venezuela)

EDITORES /REVISORES

Dr. Fernando Avila Stagg (Ecuador)

Dra. Rafael Mena (Rep. Dom. / Estados Unidos)

Dra. Paula Vargas (Chile)

CONSEJO EDITORIAL

MIEMBROS PERMANENTES:

Dr. José Garrido, Presidente FLAMP

Dr. Samuel Karchmer, Director Emérito

Dr. Dalton Avila Gamboa, Editor Jefe

MIEMBROS 2023-2025

COORDINADORA

Dra. Marianela Rodriguez (URUGUAY)

marianela@fmed.edu.uy

Departamento de Neonatología. Hospital de Clínicas.
Montevideo

ASESORES

Dr. Ricardo Garcia Cavazos (MÉXICO)

rgcavamty@yahoo.com.mx

Genetista. Presidente, Federación Mexicana de Genética
Director Docente, Hospital General de México.
Ciudad de México.

Dr. Franklin Escobar (COSTA RICA)

escobar.franklin23@gmail.com

GinecoObstetra y Materno Fetal. Director de
Postgrado Ginec.Obstet. Hospital San Vicente de Paúl.
Heredia.

DIRECTORES

Dr. Fernando Avila Stagg (ECUADOR)

fernando.avila76@hotmail.com

Médico. Especialista con Maestría en Investigación e
Inteligencia Artificial.

Director de Planeación Estratégica FLAMP. Editor de
Revisión y Arbitraje, Rev Latin Perinat. Guayaquil.

Dr. Augusto Benedeti (BRASIL)

augusto@fatesa.edu.br

Medico Imagenólogo. Especialista en Ecografía
Obstétrica y Perinatal.

Facultad Tecnológica en Salud. Universidad de Sao
Paulo. Ribeirao Preto.

Dr. Joaquín Bustillos (COSTA RICA)

joaquin.bustillos@gmail.com

Gineco Obstetra, Materno Fetal. Cirujano Fetal.
Hospital San José. San José de Costa Rica.

Dr. Rogelio Cruz (MÉXICO)

rcruz@medicinafetalmexico.com /

direccion@medicinafetalmexico.com

Gineco Obstetra. Materno Fetal. Cirujano Fetal.

Director del Instituto de Medicina Fetal México.
Guadalajara.

Dr. Jorge Delgado Calzado (CUBA)

jorgedelgadocalzado@gmail.com

Gineco Obstetra. Profesor de Obstetricia. Universidad
de la Habana

Director del Comité de Perinatología de la Sociedad
Cubana Obstetricia y Ginecología.

Editor de la Revista Cubana de Obstetricia y
Ginecología

Dr. Jorge Fabres (CHILE)

jfabres@gmail.com

Pediatra Neonatólogo. Presidente de la Federación
Chilena de Pediatría.

Pontificia Universidad Católica. Santiago de Chile.

Dr. César López (REP. DOMINICANA)

cesarlopezgine@gmail.com

Director Departamento Gineco Obstetricia. Hosp.
Luis Aybar. Santo Domingo

Dr. Edgar Hernández Andrade (MÉXICO / ESTADOS UNIDOS)

powerdoppler@hotmail.com
Gineco Obstetra. Materno Fetal. Ecografista de alta complejidad. Cirujano Fetal.
Director del Departamento de Medicina Materno Fetal.
Universidad de Texas. Houston.

Dr. Gonzalo Mantilla (ECUADOR / ESTADOS UNIDOS)

gmantillamd@yahoo.com
Pediatra Neonatólogo.
Universidad San Francisco de Quito / Florida University. Florida.

Dr. Francisco Mardones (CHILE)

mardones@med.puc.cl / fmar@vtr.net
Médico Epidemiólogo.
Pontificia Universidad Católica. Santiago de Chile.

Dr. Rafael Mena (REP. DOM. / ESTADOS UNIDOS)

menaraf@gmail.com
Hospital Centro Gineco Obstétrico / Universidad de Cincinnati

Dr. Leonardo Mezzabotta (ARGENTINA)

leonardo.mezzabotta@swissmedical.com.ar
Jefe Obstetricia Sanatorio De Los Arcos.
Jefe Unidad Obstetricia Hospital Argerich.
Buenos Aires

Dr. Percy Pacora (PERÚ / USA)

ppacorap@gmail.com
Gineco Obstetra. Departamento de Medicina Materno Fetal
Universidad de Texas. Houston

Dr. Moises Quiles (MÉXICO)

moises.quiles@gmail.com
Presidente de la Federación Mexicana de Neonatología. Ciudad de México.

Dra. Rita Sanchez (BRASIL)

rita.sanchez@einstein.br
Gineco Obstetra. Instituto Einstein. Belo Horizonte.

Dr. José Sanín (COLOMBIA)

jose.sanin@medicinafetal.com.co / jose.sanin@upb.edu.co

Gineco Obstetra. Medicina Materno Fetal. Cirugia Fetal

Jefe Departamento de Obstetricia Pontificia

Universidad Bolivariana. Medellin

Dra. Valentina Silveira (URUGUAY)

valentinitasb@gmail.com
Pediatra Neonatóloga. Hospital de Clinicas. Montevideo.

Dra. Paula Vargas (CHILE)

pvgarsi@gmail.com
Gineco Obstetra. Medicina Materno Fetal.
Hospital Sótero del Río. Pontificia Universidad Católica. Santiago de Chile.

Dr. Walter Ventura (PERÚ)

walterrichard@hotmail.com
Gineco Obstetra. Medicina Materno Fetal. Cirugia Fetal
Centro de Diagnóstico y Cirugia Fetal. Lima.

ENTIDADES AUSPICIANTES:

Centro Latinoamericano de Perinatología (Montevideo, Uruguay);
Instituto Nacional de Perinatología, INPer (Ciudad de México, México);
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil (Guayaquil, Ecuador)

ENTIDADES COLABORANTES:

División de Gineco Obstetricia y Clínica Materno Fetal del Hospital Ángeles Lomas, Distrito Federal, Hospital de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, Nuevo León. (México);
Hospital de Maternidad del Instituto Dominicano del Seguro Social. Hospital Centro de Obstetricia y Ginecología., Santo Domingo, Hospital Clínica Unión Médica, Hospital Clínica Corominas. Santiago. (Rep. Dominicana);
División de Neonatología del Hospital del Niño y Maternidad del Hospital Santo Tomás, Universidad de Panamá, Ciudad de Panamá. (Panamá);
Cátedra Clínica de Gineco Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas; Departamento de Medicina Materno Fetal. Hospital de Clínicas y Maternidad Concepción Palacios, Caracas. (Venezuela).

Hospital Regional Teodoro Maldonado, Hospital de la Mujer Alfredo Paulson. , Guayaquil; Hospital de los Valles, Universidad San Francisco, Quito; Hospital del Río, Universidad del Azuay, Cuenca. (Ecuador);
Hospital Nacional Docente San Bartolomé. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima. (Perú);
Clínica Ginecotológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Montevideo y la Unidad de Medicina Perinatal del Centro Hospitalario Pereira Rossell; Sociedad Ginecotológica del Interior del Uruguay, Montevideo. (Uruguay);
Departamento Materno Infantil y Perinatal del Hospital Posadas; Departamento Materno Infante Juvenil del Hospital Juan A. Fernández; Fundación Prof. Liliana S. Voto; Servicio de Obstetricia del Hospital Durand, Buenos Aires. (Argentina);
Hospital de Clínicas, Universidad de Sao Paulo. Facultad Técnica de Salud. Riberao Preto, Sao Paulo. (Brasil).
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada; (España)

REVISTA LATINOAMERICANA DE PERINATOLOGÍA

Rev. Latin. Perinat. 2024, 27 (2)

**ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE ASOCIACIONES DE MEDICINA PERINATAL (FLAMP) WORLD ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE (WAPM)
FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA (FLASOG)**

DERECHOS EDITORIALES INTERNACIONALES RESERVADOS

Todos los Derechos sobre el contenido de esta obra, pertenecen a Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal, (FLAMP).

Prohibida su reproducción parcial o total, así como su incorporación a sistemas informáticos, su traducción, comunicación pública, adaptación, arreglo u otra transformación, sin autorización expresa y por escrito de la FLAMP.

Nuestra Revista publica artículos de temas relacionados con el área de la salud especializados en ginecología y obstetricia, perinatología, neonatología, genética, bioética, inmunología obstetrica y perinatal.

Evaluadores externos: Nuestra revista mantiene un sistema de arbitraje que recurre a evaluadores externos e independientes a nuestra entidad o institución editora de la revista.

La Revista Latinoamericana de Perinatología está indexada en las siguientes bases de datos internacionales: Latindex; World Association of Medical Editors (WAME); National Library of Medicine; Centro Latinoamericano de Información Científica; Sociedad Latinoamericana de Editores Médicos.

DIRECCIONES Y COMUNICACIONES

**Oficina Editorial Ecuasalud S.A. Calle Primera 423 y Las Monjas. Urdesa. Guayaquil - Ecuador
Oficina de Revista Latinoamericana de Perinatología,**

Calle José Alavedra y Av. Orellana. Edif. Red Medica Piso 2. Guayaquil - Ecuador.

Teléfono: 593-991293942

www.revistaflamp.com

flampacademico@hotmail.com

REQUISITOS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Latinoamericana de Perinatología se halla integrada por las siguientes secciones:

* **Artículos por Invitación.-** Reportes a requerimiento del Cuerpo Editorial. Se intenta que sirvan de ilustración general sobre temas médicos o paramédicos, aunque no correspondan implícitamente al campo perinatal; máximo diez páginas. Puede ser aceptado sin citas bibliográficas, ya que en algunos casos son opiniones o experiencias.

* **Artículos de Investigación.-** Resultados propios de la experiencia personal o de grupo en el área clínica o experimental, máximo diez páginas, cuatro figuras y hasta treinta citas bibliográficas.

• * **Artículos Históricos.-** Reportes con antigüedad de 25 años o más y que hubieren representado un aporte importante a la literatura regional, por lo cual deban ser editados para el conocimiento de las nuevas generaciones.

Podrán llevar un segmento de opinión del autor en caso de estar vigente o de algún miembro de su grupo original.

* **Reportes de Casos o Resultados Preliminares.-** Al publicar un hallazgo clínico se incluye una revisión de la literatura sobre el tema. Debe restringirse el número de s o fotos y se sugiere limitar a aquellas que muestren claramente el objetivo del estudio; máximo cuatro páginas, cinco figuras y veinte citas bibliográficas.

* **Artículos de Revisión y de Metanálisis.-** Presentan una amplia visión de la literatura mundial sobre el tema tratado; se debe exponer datos informativos o controversiales que tiendan a un punto de orientación que sirva de guía al lector; máximo veinte páginas, diez figuras y cincuenta citas bibliográficas.

* **Protocolos Multicéntricos.-** Incluyen Justificación (Marco teórico, Hipótesis u Objetivos); Material y Métodos (característica de sujetos de estudio, equipos, fármacos, clasificaciones, tiempo de procesamiento, entidad donde se realice, pruebas estadísticas, hoja de recolección de datos y aprobaciones de Comités). Referencias bibliográficas. Necesita un Director o Coordinador Principal y una Consultoría permanente para los participantes. El grupo directivo debe estar en la aceptación de que otros investigadores se incorporen al estudio, por lo cual señalará los requerimientos pertinentes.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1. Solo se publican reportes originales.
2. Cuando en el trabajo se presenten medicamentos o equipos médicos, se debe mencionar exclusivamente el nombre de la sal o las características del aparato. No se acepta el nombre comercial o clave de investigación en la industria farmacéutica. En caso de que en el original no sugiera el autor los lineamientos, queda a criterio del Editor modificarlo sin previo aviso.
3. Los originales pueden estar escritos en español, portugués o inglés, con resumen no mayor a 150 palabras en los mismos idiomas. Deberá enviarse en versión digital.
4. Las referencias bibliográficas deben reducirse a las relacionadas con los trabajos citados en el texto anotándose al final del artículo y con arreglo a las normas internacionales apellido del (os) autor (es) e iniciales de los nombres, título completo del trabajo, abreviaturas usuales del título de la revista número del volumen, primera página y año. Si se trata de libros, se pondrá; autor (es), título, edición, editorial, ciudad donde fue publicado, año y página. Para señalar la bibliografía se utilizan los métodos alfanuméricos y el de ordenación, que corresponden a un ordenamiento alfabético de las citas del reporte y en el otro caso, de acuerdo al orden de citación en el texto.
5. Los cuadros y figuras sólo se publican cuando son indispensables para ilustrar el contenido del artículo.
6. Se recomienda a los autores: a.- Redactar el título con brevedad. b.- Emplear poco espacio para las introducciones de índole histórica. c.- Señalar claramente los objetivos del estudio y ceñirse a ellos al reportar los resultados y las discusiones. d - Evitar la inclusión de reportes clínicos, protocolos de autopsia o detalles técnicos, a menos que sean indispensables y se redacten concisamente.
7. La procedencia del trabajo y los títulos que el autor desea que se incluya con su nombre, irán al pie de la página inicial.

REVISTA LATINOAMERICANA DE PERINATOLOGÍA
Rev Latin Perinat (2024) 27 (2)

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJE DEL EDITOR ÁREA EPIGENÉTICA Y GENÓMICA

LA EPIGENÉTICA Y EL EMBARAZO	123
Ricardo Garcia Cavazos (México)	

ARTÍCULOS POR INVITACIÓN

COMO PREVENIR LA PRIMERA CESÁREA Y VOLVER AL NACIMIENTO NATURAL	125
Dalton Avila, Fernando Avila Stagg, José Garrido, Julio Gonell, Samuel Karchmer (Ecuador, Rep. Dominicana, México)	

ARTICULOS ORIGINALES

ADMINISTRACIÓN DE ASPIRINA Y RESPUESTA PRESORA A LA ANGIOTENSINA II DURANTE EL EMBARAZO.	133
José Garrido Calderón. José A. Garrido (Rep. Dominicana)	

MORBILIDAD NEONATAL ASOCIADA A DIABETES GESTACIONAL	139
Fernando Redondo. Liza Carrera. Lucas Costa. Daniel Contini. Omar Falcó (Argentina)	

PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO MEDIANTE LA MEDICIÓN DE LA LONGITUD Y EL ÍNDICE DE CONSISTENCIA CERVICAL.	147
Beatriz Quijada. Orellys Jordán. Carlos Villegas. (Venezuela)	

CERTEZA ECOGRÁFICA PARA DETERMINAR LA VÍA DEL NACIMIENTO EN EMBARAZADA CON CESÁREA ANTERIOR.	159
Julio Gonell, Jhoanne Muñoz, Zunilda Nuñez, Marino Perez, Adalbertha Arjona, Dalton Avila (Rep. Dominicana, Ecuador)	

ARTÍCULOS DE REVISIÓN O METAANÁLISIS

ESTADO ACTUAL Y PERFIL DEL SÍNDROME DE HELLP..... 167

Eugenio Calderón. Aracelly Barahona
(Costa Rica, Panamá)

REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

RESULTADO PERINATAL FAVORABLE EN PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE ASOCIADA A TROMBOFILIA HEREDITARIA Y ANTICUERPOS ANTICELULARES POSITIVOS. 177

Yeyderli Robayo. Carla Vallejo. Carla Lozada. Douglas Romero. Jeiv Gómez.
Carlos Cabrera Lozada.
(Venezuela)

EPIGENÉTICA Y GENÓMICA

ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y EMBARAZO: REALIDAD DE UNA HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE 191

Lay Salazar Torres.
(Cuba)

TERAPIA Y CIRUGÍA FETAL

EFFECTO CARDIOLÓGICO FETAL DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS 205

Alejandra Márquez. Rogelio Cruz
(México)

MENSAJE DE LOS EDITORES

LA EPIGENÉTICA Y EL EMBARAZO.

La Epigenética es la disciplina que estudia la regulación de los cambios heredables en la expresión de genes, que se presentan sin modificar la secuencia del ADN. La metilación es una acción química fundamental para el ADN y que se produce mediante la adición de un grupo metilo en la posición C-5. de citosina, en el contexto de un dinucleótido CpG. (1,2)

El embarazo es un estado sostenido por el metabolismo materno-fetal, que puede impulsar una serie de cambios fisiológicos y moleculares, que tienen el potencial de contribuir a condiciones normales o patológicas. Indicadores de riesgo relacionados con el embarazo Incluyen múltiples factores ambientales, conductuales y hereditarios que pueden afectar el ADN materno con consecuencias duraderas, como la metilación de proteínas y metabolitos, (5).

Los patrones epigenéticos vinculados a la pobreza, como la desnutrición, la nutrición no correcta, la obesidad, la hipertensión, la diabetes, el hipotiroidismo, son elementos ominosos con consecuencias cruciales que se asocian a los resultados del embarazo, ya que los cambios en los patrones de metilación del ADN que se generan en ellos, pueden tener efecto a largo plazo. El estudio de la programación molecular en la diabetes gestacional y la respuesta inmune en la preeclampsia, son determinantes epigenéticos que revelan los esfuerzos por cerrar la brecha en el conocimiento de las interacciones entre el medio ambiente, la genética de la madre y el desarrollo del feto.

El ADN metilado suele encontrarse en zonas del genoma que son inactivas o silenciosas, mientras que las regiones no metiladas corresponden a áreas de ADN transcritas activamente, por ello la importancia de lograr un estado metabólico de equilibrio, para aplicar el programa epigenético en el embarazo, tanto para la madre como para el feto (4, 5) . El estado de salud de los padres es esencial para un embarazo seguro y protegido, por lo cual, la obesidad materna como factor adverso, impacta sobre la salud materna y fetal, por lo que es importante su atención.

Una línea de estudio importante es el efecto de las modificaciones epigenéticas que causan alteración de la expresión genética y su susceptibilidad en el lo riesgo de afectar la salud materna y fetal, que se relaciona con modificaciones placentarias y consecuencias fetales que tienen directa relación con enfermedades crónico degenerativas en el adulto.

Como consecuencia de la programación molecular, puede presentarse un escenario materno que repercute sobre la madre y el feto, incrementando el riesgo para diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, esquizofrenia y depresión, alteraciones que tienen relación directa con las funciones metabólicas reguladas por la epigenética. Es

por ello, importante que se lleve un estricto y supervisado control de la nutrición y suplementación materna con micronutrientes, que debería empezar desde la etapa pregestacional (4).

Los procesos epigenéticos durante el embarazo son complejos y un eje fundamental es la metilación del ADN en las islas de Citosina-Guanina (CpG), ya que con ello se regula la expresión genética (5). Es importante señalar, que la hipometilación, como la hipermetilación, son modificadores metabólicos maternos y fetales que generan riesgo de complicaciones o eventos adversos en el embarazo y en la vida posnatal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Andrawus, M.; Sharvit, L.; Atzmon, G. Epigenetics and Pregnancy: Conditional Snapshot or Rolling Event. *Int. J. Mol. Sci.* (2022) 23: 12698
- 2) Avila D., Mardones F., Cardona A., Karchmer S. Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat.* (2015) 18:166
- 3) Bird, A. Perceptions of epigenetics. *Nature* (2007) 447: 396–398.
- 4) Lee H. DNA methylation profile in gestational diabetes shows distinctive disease-associated changes relative to matched Healthy pregnancies. *Epigenetics* (2018) 13: 122–128
- 5) Mayen D. Programación fetal. En: Avila D., Fescina R., Romero R. *Obstetricia y Perinatología*. Edit. Edquil. Guayaquil. (2013) 428-421
- 6) Richards, E.J. Inherited epigenetic variation—Revisiting soft inheritance. *Nat. Rev. Genet.* (2006) 7: 395–401.
- 7) Roseboom T.J.; Painter, R.C.; Van Abeelen, A.F.M.; Veenendaal, M.V.E.; De Rooij, S.R. Hungry in the womb: What are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas* (2011) 70:29

Dr. Ricardo Garcia Cavazos

Director Académico FLAMP

Editor Invitado, Sección Epigenética y Genómica

México D.F. México

COMO PREVENIR LA PRIMERA CESÁREA Y VOLVER AL NACIMIENTO NATURAL.

HOW TO PREVENT THE FIRST CESAREAN SECTION AND RETURN TO NATURAL BIRTH

Dr. Dalton Avila 1
Dr. Fernando Avila Stagg 2
Dr. José Garrido 3

Dr. Julio Gonell 4
Dr. Samuel Karchmer 5

Fecha de recepción: Marzo 15, 2024

Fecha de aprobación: Abril 15, 2024

Cómo citar este artículo:

Avila D., Avila Stagg F., Garrido J., Gonell J., Karchmer S. Como prevenir la primera cesárea y volver al nacimiento natural. Rev Latin Perinat (2024) 27 (2) 125

RESÚMEN

La operación cesárea es la intervención quirúrgica obstétrica más frecuente en América Latina. Actualmente, se registran cifras extremas de 58% en hospitales públicos y 92% en hospitales privados. En un intento por evitar la primera cesárea, los autores sugieren evaluar la decisión quirúrgica considerando las soluciones expuestas en este reporte, en casos de: a) solicitud de la paciente de interrumpir el embarazo por presencia de dolor durante el trabajo de parto; b) sospecha de desproporción cefalopélvica o distocia de rotación del polo cefálico; c) registro cardiotocográfico con trazado de sospecha de riesgo en la salud fetal, por presencia de desaceleraciones variables persistentes en la línea de base de la frecuencia cardíaca fetal. Los procedimientos que se sugieren son: 1.-Evaluación ecográfica intraparto para descartar desproporción cefalopélvica o distocia de rotación de la cabeza fetal; 2.- Utilizar la Prueba de la Atropina en casos de registro cardiotocográfico con desaceleraciones variables en la línea de base de la frecuencia cardíaca fetal, para descartar

compresión no ominosa a causa de circulares del cordón umbilical; 3.- Control del dolor del trabajo de parto mediante técnicas de sugestión neurolingüística o de hipnosis, aplicadas por el mismo operador obstétrico, lo cual elimina la indicación de cesárea por solicitud materna; 4.-Auspiciar la formación de Obstetrices (Matronas, Parteras), cuya práctica es la atención del embarazo y el parto y que por su propia naturaleza no quirúrgica, propician una disminución muy importante de los índices de operación cesárea.

PALABRAS CLAVES: Operación cesárea. Prueba de la Atropina. Hipn parto. Parto natural. Vigilancia ecográfica intraparto.

ABSTRACT

The cesarean section is the most common obstetric surgical intervention in Latin America. Currently, extreme figures of 58% in public hospitals and 92% in private hospitals are registered. Aiming to avoid the first cesarean section, the authors suggest evaluating the surgical decision considering

the solutions presented in this report, in cases of: a) cesarean section by patient's request due to the presence of labor pain; b) suspicion of cephalopelvic disproportion or cephalic pole rotation dystocia; c) suspicion of fetal risk because of persistent variable deceleration pattern in cardiotocographic fetal heart rate baseline. The suggested procedures are: 1.-Intrapartum ultrasound evaluation to rule out cephalopelvic disproportion or rotation dystocia of the fetal head;

2.-Use the Atropine Test in cases of cardiotocographic variable deceleration patterns in fetal heart rate baseline, to rule out non-ominous umbilical cord compression; 3.- Control of labor pain through neurolinguistic suggestion or hypnosis techniques, applied by the obstetric operator himself, which eliminates the indication of cesarean section at maternal request; 4.-Sponsor the training of Midwives, whose practice is pregnancy and childbirth care and because of their non-surgical training a significant decrease in cesarean section rate is supported.

KEYWORDS: Caesarean section. Atropine test. Hypnobirth. Natural birth. Sonographic surveillance during labor.

INTRODUCCION

La operación cesárea se ha convertido en la intervención quirúrgica más frecuente de la obstetricia (33). Solo hace 50 años, esta vía de nacimiento era una excepción y su frecuencia en Latinoamérica no superaba el 6%. Sin embargo, en la última década, en las instituciones públicas de República Dominicana y de Brasil, se registran cifras de 58% y 56%, respectivamente; pero aún más, al revisar la frecuencia nacional en sus hospitales privados, se anota en el mismo orden, valores de 92% y 88% (11).

Avila, 1981 (3), refiere que los diagnósticos tradicionales más frecuentemente utilizados para justificar la operación cesárea de primera vez, son: sufrimiento fetal 2% y desproporción cefalopélvica 3%. Sin embargo, 3 décadas después, Paleari, 2012 (37), Kozhimannil, 2013 (30), Avila, 2015 (7), registran la presencia de dos justificaciones, que no se señalaban como decisión para interrumpir el embarazo por vía abdominal, en gestantes sin antecedente quirúrgico: la cesárea por solicitud de la paciente y la cesárea por conveniencia en la agenda profesional. Gómez, 2023 (22), señala que estas dos nominaciones registran en conjunto, 52% de las cesáreas de primera vez.

La selección de la vía idónea para la atención del parto genera controversia. Cambiar la vía del nacimiento hacia la ruta abdominal, no ha sido una decisión de beneficio para la población obstétrica, así como tampoco para el neonato. Avila (9), Becherano (12), señalan que mientras los ginecólogos se hallan conformes con poder elegir el día, la hora y el tiempo que van a dedicar para la resolución electiva del embarazo mediante operación cesárea, su pericia en las técnicas y habilidades para resolver el parto por la vía vaginal se van diluyendo por la falta de práctica. Al mismo tiempo, son cada vez más abundantes los reportes (3,9,11,37,42) que revelan incremento de hasta 10 veces en los índices de morbilidad materna y 3 veces en la insuficiencia respiratoria y los procesos inmunológicos del recién nacido que nace por vía abdominal. A estas referencias, se suman las afirmaciones en dos metaanálisis (11,33) que registran la práctica anual de 60.000 cesáreas innecesarias en nuestra región, lo cual representa 425'000.000 dólares que se desperdician cada año, en un evento evitable que ha crecido imparablemente en los últimos 50 años.

QUE ESFUERZOS SE ESTAN REALIZANDO PARA RETOMAR LA VIA VAGINAL Y EVITAR LA PRIMERA CESÁREA.

EVALUACIÓN ECOGRÁFICA INTRAPARTO.

Determinación de la variedad de posición fetal.

El tacto vaginal para determinar la variedad de posición de la cabeza fetal durante el parto no es un método preciso. Según Akmal y cols (1), 2002, este procedimiento clínico no fue capaz de determinar la variedad de posición de la cabeza fetal en 33.5% de los casos, coincidiendo con el estudio ecográfico sólo en un 49.4%. La tasa correcta de identificación clínica aumentó con la dilatación cervical (20.5% con 3 cm. a 44.2% a los 8 cm.), la ausencia de caput y si el tacto lo llevaba a cabo un obstetra.

Kreiser y cols (31) refieren que la ecografía detecta de forma más segura las presentaciones posteriores, con una tasa de error de 6.8%, muy inferior al 29.6% mediante tacto vaginal. Dupuis y cols (18) señalan diferencia del 20% a favor del diagnóstico realizado mediante ecografía. En las presentaciones posteriores o transversas, la diferencia alcanza hasta un 50%. Según Carrillo y col. (14) y Chou y cols. (15) el tacto vaginal es un método bastante inexacto para determinar la variedad de posición de la cabeza fetal, lo que es más evidente en las presentaciones posteriores y en pacientes con índice de masa corporal elevada.

Dietz (17), Molina (35,36) refieren que la inexactitud del examen vaginal durante el parto ha sido demostrada al determinar el plano pélvico en el descenso de la presentación fetal, utilizando un simulador

de parto equipado con maniquí y sensor. Mediante esta prueba se encontró que la decisión del clínico obstetra no superaba el 74% de certeza. Avila (9) confronta la decisión de disponer la operación cesárea al revisar el criterio de obstetras parteras vs residentes de Obstetricia, estableciendo una tasa de error de 36% en el grupo de los obstetras y 88% en el grupo de los residentes. Estas afirmaciones señalan la necesidad de incorporar la evaluación ecográfica intraparto, como dirimente para determinar de forma más exacta la variedad de posición y el plano pélvico de la cabeza fetal, así como definir los niveles de la pelvis con mayor fiabilidad, lo cual es especialmente útil para la decisión de la vía más adecuada para interrumpir el embarazo.

Evaluación ecográfica de la progresión del parto.

El ángulo de progresión es el ángulo establecido entre una línea a través de la línea media del hueso del pubis y otra línea desde el borde anterior del hueso púbico, hasta el punto guía de la presentación fetal. Heazell (25) y Kreiser (31) señalan que la dirección de la cabeza fetal en la pelvis materna, permite definir el ángulo de progresión del polo cefálico, indicador que se determina considerando una línea que atraviesa el plano medio de la sínfisis púbica y otra línea que va por la zona más inferior del cráneo fetal. Si la medida de este ángulo es superior a 120°, existe un buen pronóstico de parto natural, ya que su medida trasmite la dirección de la cabeza fetal y su grado de rotación, para establecer el descenso en la pelvis materna.

Con este criterio, se establecen tres parámetros de evaluación ecográfica en la dirección de la cabeza fetal: cabeza arriba, cuando el ángulo es igual o superior a 30°; cabeza abajo, cuando el ángulo es igual o

inferior a 0°; horizontal, cuando la medida del ángulo es cualquier otra. La posición definida como cabeza arriba junto con el descenso de la presentación en la pelvis fetal es signo de buen pronóstico de parto.

Estudio Doppler fetal intraparto

La principal utilidad del estudio Doppler es previa al parto, en el diagnóstico e identificación de casos en riesgo de desarrollar una pérdida del bienestar fetal, como los fetos con restricción del crecimiento intrauterino, que presenta una redistribución arterial del flujo.

La ecografía continúa avanzando en indicaciones de diagnóstico en la sala de dilatación y de partos, desde aplicaciones mediante ecografía 3D para establecer una medida objetiva del progreso de la cabeza fetal en el canal del parto, así como para el estudio de la circulación cerebral.

2) MANEJO DEL DOLOR DEL TRABAJO DE PARTO MEDIANTE HIPNOSIS.

El dolor obstétrico durante el trabajo de parto ha justificado el incremento de la operación cesárea y que se acepte la decisión materna de realizar la interrupción del embarazo por vía abdominal, sin que exista diagnóstico de riesgo que respalde el proceso quirúrgico. Entre los procedimientos que se hallan en disponibilidad de forma clínica se encuentra el hipn parto (6,10,13,16,19,21), que es una técnica de fácil aprendizaje y de sencilla aplicación por el mismo operador, para inducir un proceso de sugestión a través del cual se logra la disminución y la abolición del dolor, manteniendo la capacidad de la paciente para continuar participando en el proceso del parto (24,28,29,38,39,41).

En un estudio reportado por Avila

(4) respecto a la incidencia de operación cesárea por solicitud materna, se registra que en la serie de 800 casos atendidos por médicos residentes de último año de la especialización de ginecoobstetricia sin administrar medicamentos analgésicos, el 24% de las pacientes solicitaron la terminación del embarazo debido al síntoma dolor y concluyeron su gestación por vía abdominal, mientras que en el grupo de 800 embarazadas atendidas por Obstetrices Parteras (Matronas) quienes aplicaron procedimiento de sugestión e hipnosis para abolir los síntomas de dolor durante el trabajo de parto, ninguna paciente experimento molestias que las hicieran recurrir a solicitar la operación cesárea. La evolución materna y el estado del recién nacido fue similar en ambas series de estudio (9,22).

DISCUSIÓN

El profesional adecuado y la vía más idónea para la atención del parto ha generado controversia en los últimos 50 años. El inicio de la especialización universitaria en ginecoobstetricia ubicó al médico como el profesional elegible para la atención del nacimiento por vía natural o quirúrgica. Sin embargo, en la misma época se ha registrado incremento imparable de operación cesárea en los hospitales públicos en el segmento de pacientes de baja y mediana complejidad, con una marcada tendencia superior al 80% en la práctica privada en varios países de latinoamerica (2-10).

A partir de mediados del siglo pasado, se promovió la asistencia hospitalaria como la elegible para el nacimiento, ya que la conjunción de servicios especializados daría una mayor protección para la madre y el niño. Sin lugar a dudas, la disminución de las elevadas cifras de mortalidad materna y

perinatal, fueron el respaldo más firme para esta decisión. (3).

La práctica común de los métodos cardiotocográficos para la vigilancia del estado fetal han generado procesos de confusión en el diagnóstico de los signos de alarma en la salud intrauterina (20,23,26,27,32,34,40). Así ocurre con la justificación de los dips de tipo variable, que se generan por estímulo vagal en los casos de circulares de cordón umbilical, que se representan con registros de descensos bruscos y profundos en la línea de base de la frecuencia cardíaca del feto. Hon (26), Ionascu (27), Mendez Bauer (34), Avila (4,7) divulgaron un método simple de abolición de este tipo de desaceleración cardiotocográfica, administrando 1 mg de Atropina intramuscular a la madre y en un tiempo de 5 a 7 minutos, en los casos de estímulo provocado por circular de cordón umbilical se observaba la restitución de la frecuencia cardíaca fetal a nivel normal.

Becherano (12) en un interesante cuestionamiento al incremento de la primera operación cesárea expone la necesidad de dar un giro de timón en la formación actual de la enseñanza en la atención del parto. Ella señala el beneficio de incorporar a la Obstetrix en el equipo perinatal, como participante no quirúrgico que tiene especial dedicación al proceso del trabajo de parto y a la resolución del nacimiento por vía vaginal.

El manejo del dolor del trabajo de parto con métodos farmacológicos ha entrado en vigencia en las últimas décadas, sin embargo la limitación mas importante es que su práctica debe realizarse por personal especializado en anestesiología obstétrica y dentro de un hospital con la implementación requerible. (4). Los procedimientos de sugestión e hipnosis para abolir el dolor del trabajo

de parto no requieren implementación sofisticada, ni entrenamiento de gran experticia, por lo que se presentan como una técnica elegible por su aplicación simple, ágil y de nulo costo (8). Las Obstetrices Parteras son profesionales con carrera universitaria de 5 años, cuya dedicación es exclusiva para la atención del embarazo y el parto. Por esta razón, con la asistencia de procedimientos naturales y el soporte de la tecnología bioelectronica, logran tasas de nacimiento por vía vaginal muy elevadas, que superan el 80% en la población de baja y mediana complejidad (6,7,9,10).

Es evidente que se está atravesando una época de enorme avance tecnológico y de ágil resolución de procedimientos tradicionales, sin embargo la vía del nacimiento exige un cambio de táctica que regule y reoriente las tendencia actual de incremento de la operación cesárea, ya que es evidente que el precio que se paga al cambiar hacia la vía quirúrgica es el crecimiento de la morbilidad materna y perinatal (6,7,9,10).

Como conclusión de las observaciones referidas, es conveniente sugerir:

1.- Incrementar la práctica y la técnica de la atención del parto en los Cursos de Especialización de Obstetricia y Ginecología.

2.- Protocolizar la atención del trabajo de parto estableciendo el requerimiento de efectuar estudio ecográfico intraparto previo a determinar la operación cesárea por desproporción cefalopélvica o distocia de descenso.

3.- Utilizar métodos discriminadores de los registros cardiotocográficos de riesgo para dilucidar la presencia de sufrimiento fetal. La Prueba de la Atropina es útil en los casos con circular del cordón umbilical en quienes es frecuente observar caídas del tipo dip variable, por lo que antes de interrumpir el embarazo

por operación cesárea es conveniente realizar este procedimiento farmacológico.

4.- Sistematizar la aplicación de un método de control del dolor del trabajo de parto, dando preferencia a la hipnosis como procedimiento ágil, sencillo, sin costo y aplicable por el mismo operador.

5.-Auspiciar la formación de Obstetrices universitarias, cuya experticia se basa en la atención del embarazo y el parto y que por su propia naturaleza no quirúrgica, propician una disminución muy importante de los índices de operación n cesárea.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Akmal S, Tsoi E, Kametas N, Howard R, Nicolaides K. Intrapartum sonography to determine fetal head position. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2002) 12: 172–177.
- 2) Avila Gamboa D., Lopez Garcia R., Shor Pinsker V., Karchmer S.: Prueba de tolerancia fetal a las contracciones uterinas positivas. *Ginec. Obstet. Mex.* (1978) 43: 201
- 3) Avila Gamboa D., Torres Carrazco J., Martinez Rosero N.: Incremento de la operación cesárea en los últimos 20 años. *Rev. Ecuat. Med. Perinatal* (1981) 1:55
- 4) Avila D., Karchmer S.: Pruebas falsas positivas en la monitorización fetal intraparto. Papel de la Atropina en el diagnóstico diferencial. *Rev Latin Perinat.* (2012) 15:149-154
- 5) Avila D, Garrido J, Gomez G, Karchmer S. et al. Predictores ecográficos para la decisión del parto en pacientes con cesárea previa. *Rev. Latin. Perinat.* (2013) 16 : 87-90
- 6) Avila D., Polit M., Macias G., Avila Stagg F. Manejo del dolor del trabajo de parto mediante hipnosis. *Rev. Latin. Perinat.* (2014) 17: 122- 125
- 7) Avila Gamboa D., Garrido J., Avila Stagg F., Karchmer S.: Estrategias emergentes para volver a la vía natural del nacimiento. En: *Bienestar fetal*. Editores: D. Avila, A. Bianchi, R. Fescina, S. Karchmer, R. Romero. I Edición. Edit EDUQUIL. Guayaquil, (2015) 71-73
- 8) Avila D., Macias G., Avila Stagg F., Cassis R., Karchmer S.: Certeza predictiva del sufrimiento fetal agudo intraparto mediante diagnostico cardiotocografico. *Rev Latin Perinat.* (2016) 19: 90-94
- 9) Avila D., Avila Stagg F., Pacora P. Trascendencia de la atención profesional en la decisión de la vía del nacimiento. En: *Parto vs Cesárea: estrategias emergentes para volver al nacimiento natural*. Editores: Avila D., Chervenak F., Karchmer S., Sabatino H. Edit. Ecuasalud S.A. (2023) pág 43
- 10) Avila D., Avila Stagg F., Sabatino H. Hipnosis, sicoprofilaxis y nacimiento. En: *Parto vs Cesárea: estrategias emergentes para volver al nacimiento natural*. Editores: Avila D., Chervenak F., Karchmer S., Sabatino H. l. Edit Ecuasalud S.A. (2023) pág. 99
- 11) Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* (2011) 118:29–38.
- 12) Becherano M.: Estrategias para volver a la via natural del nacimiento. *Rev Latin Perinat.* (1984) 17: 108-121
- 13) Callan TD. Can hypnosis be used routinely in obstetrics. *Rocky Mountain Med J* (1961) 58: 28–30
- 14) Carrillo Badillo MP, Malde Conde J., Puertas Prieto A.: Certeza en el diagnóstico ecográfico del bienestar fetal intraparto. *Rev. Latin. Perinat.* (2020) 23 (4) 394
- 15) Chou M, Kreiser D, Taslimi M, Druzin M, El-Sayed Y. Vaginal versus ultrasound examination of fetal occiput position during the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* (2004) 191: 521–524.

- 16) Cyna A.M., Mc Auliffe G., Andrew M; Hypnosis for pain relief in labour and childbirth: a systematic review. *Br.J. Anesth.* (2004) 93:505
- 17) Dietz HP, Lanzarone V: Measuring engagement of the fetal head: validity and reproducibility of a new ultrasound technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2005) 25: 165–168.
- 18) Dupuis O, Ruimark S, Corinne D, Simone T, André D, René-Charles R. Fetal head position during the second stage of labor: comparison of digital vaginal examination and transabdominal ultrasonographic examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2005) 123: 193–197.
- 19) Flowers CE, Littlejohn TW, Wells HB. Pain classification. *International Society for Obstetric Pain. Analgesia and Analgesia* (1990) 16: 210–21
- 20) Freeman R., Goebelsman U., Nochimson D., Cetrulo C.: An evaluation of the significance of the oxytocin challenge test. *Obstet.Gynecol.* (1975) 47:8
- 21) Freeman RM, Macaulay AJ, Eve L, Chamberlain GV, Bhat AV. Randomised trial of self hypnosis for analgesia in labour. *BMJ* (1986) 292: 657–8
- 22) Gomez L., Barranco M., Ruiz S., Puertas A.: La cesárea por solicitud materna ¿de quién depende?. En: *Parto vs Cesárea: estrategias emergentes para volver al nacimiento natural*. Editores: Avila D., Chervenak F., Karchmer S., Sabatino H. Edit Ecuasalud S.A. (2023) pág. 197
- 23) Graziano E., Hill D.L., Freeman D.W. The oxytocin challenge test in the management of the high risk pregnancies. *Am.J.Obstet.Gynecol.* (1975) 121:947
- 24) Gross HN, Posner NA. An evaluation of hypnosis for obstetric delivery. *Am J Obst Gynecol* (1962) 912–9
- 25) Heazell A, Raouf S, Bhatti N, Smewing S. A prospective study of the use of ultrasound scanning on the delivery suite. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2004) 24: 285.
- 26) Hon E., Bradfield A., Hess O.: The electronic evaluation of the fetal heart rate. The vagal factor in fetal bradycardia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1961) 82:291
- 27) Ionescu D.: Depistage de la souffrance foetale avant le debut du travail par une epreuve a l'atropine. *Gyn.Obst. (Paris)* (1971) 60:463
- 28) Irving L, Pope S. Is the use of hypnosis during childbirth preparation associated with beneficial obstetric and psychological outcomes? *Aus J Clin Exp Hypn* (2002)30: 24–34
- 29) Jenkins MW, Pritchard MH. Hypnosis: practical applications and theoretical considerations in normal labour. *Br J Obstet Gynaecol* (1993) 100: 221–6
- 30) Kozhimannil KB, Law MR, Virnig BA. Cesarean delivery rates vary tenfold among US hospitals; reducing variation may address quality and cost issues. *Health Affairs* (2013) 32:527–35
- 31) Kreiser D, Schiff E, Lipitz S, Kayam Z, Avraham A, Achiron R. Determination of fetal occiput position by ultrasound during the second stage of labor. *J Matern Fetal Med* (2001) 10: 283–286.
- 32) Lopez Garcia R., Avila Gamboa D., Garcia Alonso A., Lozano G. J., Shor Pinsker V., Karchmer S.: Prueba de tolerancia fetal a las contracciones uterinas inducidas. Analisis de 210 pruebas. *Ginec. Obstet. Mex.* (1978) 43: 89
- 33) Mathews TG., Crowley P., Chong A.: Rising cesarean section rates: A cause to concern. *Br J Obstet Gynecol.* (2003) 110:346
- 34) Mendez Bauer C., Poseiro J.J., Arellano Hernandez O., Zambrana M., Caldeyro Barcia R.: Effect of Atropine on the heart rate of the human fetus during labor. *Am.J.Obstet.Gynecol.* (1963) 83:1033

- 35) Molina FS, Nicolaides KH. Ultrasound in labor and delivery. Fetal Diagn Ther (2010) 27: 61-67.
- 36) Molina F.S., R Terra, MP Carrillo, A Puertas, KH Nicolaides. What is the most reliable ultrasound parameter for the assessment of fetal head descent?. Ultrasound Obstet Gynecol (2010) 36: 493-499.
- 37) Paleari L, Gibbons L, Chacón S, Ramil V, Belizán JM. Tasa de cesáreas en dos hospitales privados con normativas diferentes: abierto y cerrado. Ginecol Obstet Mex (2012) 80:263-269
- 38) Pascatto RD, Mead BT. The use of posthypnotic suggestion in obstetrics. Am J Clin Hypn (1967) 267-8
- 39) Perchard SD. Hypnosis in obstetrics. Proc R Soc Med (1960) 53: 458-60
- 40) Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH: Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of the need for Cesarean section. Ultrasound Obstet Gynecol (2003) 22: 45-48.
- 41) Rock NL, Shipley TE, Campbell C. Hypnosis with untrained, nonvolunteer patients in labor. Int J Clin Exp Hypn (1969) 17: 25-36
- 42) Sabatino H., Braga F., Nogueira S.: Preparación del nacimiento para una maternidad segura. En: Parto vs Cesárea: estrategias emergentes para volver al nacimiento natural. Editores: Avila D., Chervenak F., Karchmer S., Sabatino H. Edit. Ecuasalud S.A. (2023) pág. 33

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Dalton Avila
daltonavilagamboa@hotmail.com
Guayaquil. Ecuador

ADMINISTRACIÓN DE ASPIRINA Y RESPUESTA PRESORA A LA ANGIOTENSINA II DURANTE EL EMBARAZO.

ASPIRIN ADMINISTRATION AND PRESSURE RESPONSE TO ANGIOTENSIN II DURING PREGNANCY

Dr. José Garrido Calderón
Dr. José Á. Garrido Méndez

Fecha de recepción: Marzo 12, 2024

Fecha de aprobación: Abril 10, 2024

Cómo citar este artículo:

Garrido J., Garrido Méndez J.A. Administración de Aspirina y respuesta presora a la Angiotensina II durante el embarazo. Rev Latin Perinat (2024) 27 (2) 133

RESUMEN

Estudios clínicos han reportado una reducción significativa en la incidencia de la hipertensión inducida por el embarazo después de la ingestión de dosis baja de Aspirina. El efecto de 150 mg de ácido acetilsalicílico sobre la sensibilidad vascular a la Angiotensina II exógena fue examinada en 33 embarazadas normotensas. La dosis presora efectiva antes del tratamiento (17.4 ± 2.2 ng/K/min) (media $\pm$ SE) fue significativamente menor ($p < 0.001$) que la dosis después del tratamiento (35.1 ± 4.2 ng/K/min). Terapia con dosis de Aspirina 150 mg oral, diaria, resultó en un aumento de la respuesta adquirida en el embarazo a la Angiotensina II. Los inhibidores de la síntesis de la prostaglandina a una dosis baja, pueden alterar el equilibrio entre el tromboxano A2 y la prostaciclina.

PALABRAS CLAVE: Angiotensina II. Prostaglandinas. Hipertensión inducida por el embarazo. Aspirina. Tromboxano.

ABSTRACT

Clinical studies have reported a significant

reduction in the incidence of pregnancy-induced hypertension after ingestion of low-dose Aspirin. The effect of 150 mg of acetylsalicylic acid on vascular sensitivity to exogenous Angiotensin II was examined in 33 normotensive pregnant patients. The effective pressor dose before treatment (17.4 ± 2.2 ng/K/min) (mean $\pm$ SE) was significantly lower ($p < 0.001$) than the dose after treatment (35.1 ± 4.2 ng/K/min). 150 mg., oral, daily, Aspirin therapy resulted in an increase in the pregnancy-acquired response to Angiotensin II. Prostaglandin synthetase inhibitors at an oral daily dose may alter the balance between thromboxane A2 and prostacyclin.

KEYWORDS: Angiotensin II. Prostaglandins. Pregnancy-induced hypertension. Aspirin. Thromboxane.

INTRODUCCIÓN

La angiogénesis, la función y el desarrollo de los vasos sanguíneos están involucrados en los eventos fisiológicos y patológicos del ser humano (4, 5). El factor endotelial es un estimulador de angiogénesis y promueve

la proliferación y migración de las células endoteliales y la permeabilidad vascular. La cinasa 1 de tirosina es un antagonista del factor de crecimiento placentario y actúa como inhibidor de angiogénesis (6). La función primordial del tromboxano es promover la agregación plaquetaria. Durante la evolución del embarazo, la expresión placentaria de Angiopoyetina 1 aumenta, mientras que las concentraciones de Angiopoyetina 2 disminuyen (7,9-11). En las pacientes con preeclampsia, las concentraciones de Angiopoyetina 1 están más elevadas comparado con las embarazadas normotensas, por lo que se considera que es un marcador confiable para predecir el desarrollo de preeclampsia (12).

Durante el primer trimestre del embarazo normal, hay marcada resistencia al efecto presor de la Angiotensina II. En mujeres con tendencia a desarrollar hipertensión inducida por el embarazo, esta resistencia se pierde al iniciar la segunda mitad del embarazo. Se desconoce por qué ocurre, pero se acepta que esta respuesta refractaria es mediada por las prostaglandinas (13). Se ha reportado (3,8) que utilizando dosis moderada de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, antes y después de infusión de Angiotensina II en embarazadas, se registra disminución significativa en su respuesta presora efectiva, demostrando aumento en todas las pacientes estudiadas (1,2,12,14).

La administración de Aspirina es capaz de inhibir la producción del tromboxano A₂, con efectos mínimos sobre la síntesis de prostaciclina y de esa manera, restaurar el balance crítico entre el tromboxano y la prostaciclina. Se ha demostrado que la Aspirina puede prevenir la hipertensión inducida por el embarazo al inhibir la producción del tromboxano A₂ (3)

El propósito de este estudio fue investigar si la administración diaria de Aspirina afectaría la respuesta de la Angiotensina II.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en 33 embarazadas, 28 a 32 semanas, con antecedente de hipertensión en gestación previa. Ninguna tenía evidencia de hipertensión crónica, enfermedad cardíaca o renal. Las pacientes pertenecían a la consulta prenatal del Centro de Obstetricia y Ginecología, Santo Domingo, República Dominicana. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes, después que se explicó el objetivo académico de la investigación.

Las pacientes eran colocadas en posición lateral izquierda durante el tiempo de estudio. La presión arterial se controló cada 5 minutos, por medio de un esfigmomanómetro convencional, aplicado en el brazo izquierdo hasta que se obtuvo una presión diastólica estable. El primero y quinto ruidos fueron determinados como la presión sistólica y diastólica, respectivamente. Una infusión que contenía 50 µg de Angiotensina II en 50 ml. de Dextrosa al 5% en agua, se inició a velocidad de 4 ng/K/min. La dosis se aumentó cada 5 min hasta que se llegaba a la dosis mínima de Angiotensina capaz de aumentar la presión diastólica 20 mmHg, lo cual se denominaba como la dosis presora efectiva.

Al establecer la dosis presora se la mantenía por 3 min. Cuando se suspendía la infusión de Angiotensina, la presión diastólica descendía a su nivel base. Al concluir el procedimiento, cada paciente recibía una dosis oral de 150 mg de Aspirina. La infusión de Angiotensina II era de nuevo iniciada para establecer la dosis presora efectiva después de la dosis de Aspirina.

El análisis se realizó creando una base de datos en la que se incorporaron todas las variables. Se utilizó el paquete estadístico SPSS® V16 SYSTAT. Se efectuó un análisis univariado para cada rubro, Índice de Correlación, Riesgo Relativo y Odds ratio. Para las variables categóricas se presentan frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron estudios bivariados, utilizando la prueba de chi cuadrada y likelihood ratio en comparación de las variables.

RESULTADOS

Treinta y tres embarazadas entre 28 y 32 semanas de edad gestacional, fueron estudiadas antes y después de la administración de una dosis de Aspirina de 150 mg. La dosis presora efectiva de Angiotensina II fue mayor después del tratamiento. El valor promedio de Angiotensina II pretratamiento en las integrantes del grupo de estudio fue 17.4:±2.2 ng./K/min y aumentó a 35.1:±4.2 ng/K/min., lo cual es significativamente mayor que los niveles pretratamiento ($p < 0.001$).

Dos horas después de la administración oral de 150 mg de Aspirina a gestantes aparentemente normales en el tercer trimestre del embarazo, los resultados demuestran disminución significativa a la respuesta presora de la Angiotensina II.

Se construyeron tablas de contingencia para la evaluación estadística. Los puntos de corte se establecieron a través del análisis de estratificación para la prueba de ajuste y consistencia de chi cuadrada (X^2) que corresponde a variables cualitativas independientes ($X^2=3.3$; $X^2=0.5$; $X^2=1.3$); Odds Ratio 0.96; Cálculo del riesgo relativo (RR= 1.56; 1.3-1.6; RR= 1.5; 0.7-3; RR= 1.6; 1.1-2.3). El nivel de significación se determinó con un intervalo de confianza del 95%, para demostrar la asociación de

las variables ($p=0,01$). Las variables que alcanzaron un valor de $p < 0.05$ en relación a las variables dependientes, se calculó con SYSTAT un modelo de regresión logística múltiple con criterio de conversión $= < 0.0001$, RR con su intervalo de confianza del 95% y likelihood ratio (LR) con un $\alpha=0.05$

DISCUSIÓN

En nuestros hallazgos se registra disminución significativa a la respuesta presora de la Angiotensina II, dos horas después de la administración oral de 150 mg de Aspirina en gestantes normales en el tercer trimestre del embarazo. Otros reportes (1,2,8,14) refieren sensibilidad aumentada a la Angiotensina II luego de dosis altas de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Esta discrepancia se debe a la inhibición de tromboxano A2 y prostaciclina, por la acción de la Aspirina sobre el proceso de síntesis de la prostaglandina (20,26-28). La Aspirina en dosis mayores a 40 mg/d inhibe tanto la producción de prostaciclina en la pared vascular, como la producción plaquetaria de tromboxano, sin embargo, es mayor la acción sobre el tromboxano (5-9). Alteraciones en la producción de prostaglandinas pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la hipertensión inducida por el embarazo (15-19).

Un desbalance en las acciones opuestas del tromboxano A2 y la prostaciclina sobre la agregación plaquetaria y el tono vascular puede ser responsable de algunas de las manifestaciones crónicas y de laboratorio de la preeclampsia (21-23). El tromboxano A2 es un vasoconstrictor potente y estimulador de la agregación plaquetaria por la placenta, mientras que la prostaciclina es un agente vasodilatador con efectos opuestos sobre

la actividad plaquetaria. La respuesta aumentada a la Angiotensina II, causando disminución en la respuesta, puede ser la primera señal de este desbalance, el cual se inclina en favor del tromboxano A2 (24-27).

Desafortunadamente, los niveles en el plasma o en la orina de los principales metabolitos del tromboxano y la prostaciclina no fueron determinados en los estudios clínicos citados o en ninguno de los reportes, incluyendo los nuestros, sobre los efectos de los inhibidores de la síntesis de la prostaglandina sobre la respuesta presora a la angiotensina II.

Este estudio refuerza la afirmación de que la resistencia relacionada con el embarazo a la Angiotensina II, pueda ser mediada por la acción de prostaglandinas y sugiere la posibilidad de que la Aspirina afecta desbalances de las prostaglandinas y así contribuye a reducir la sensibilidad a los agentes vasoactivos, lo cual es una característica importante en la preeclampsia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Barton JR., Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* (2008) 112:359
- 2) Beaufile M, Coniomoni R, Uzan S, Colan JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* (1985) 1:840-2.
- 3) Everett RB, Worley R1. MacDonald PC, Gant NF. Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on pressor response to angiotensin II in human pregnancy. *J. Clin Endocrinol Metab.* (1978) 46: 1007-10.
- 4) Gant NF, Dalen GL, Chand-s. Whalley Pj. MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout pregnancy. *J. Clin Invest* (1973) 52:262-9.
- 5) Guzin K., Tomruk S., Tuncay YA., et al. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* (2005) 272:283
- 6) Hanley SP, Cockbill SR, Bevan 1. Hepinstall S. Differential inhibition by 10 dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thrombolane synthesis. *Lancet* (1981) 2:969-71
- 7) Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension.* (2008) 51:970
- 8) Jaspers WJ, De Jone PA, Mulder AW. Angiotensin II sensitivity and prostaglandin synthetase inhibition in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio1* (1981) 11:379-84.
- 9) Leinonen E., Wathén KA., Alfthan H., et al. Maternal serum angiopoietin-1 and -2 and tie-2 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* (2010) 95:126
- 10) Lim JH., Kim SY., Park SY., et al. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol.* (2008) 111:1403
- 11) Mayhew TM. Changes in fetal capillaries during preplacental hypoxia: growth, shape remodelling and villous capillarization in placentae from high-altitude pregnancies. *Placenta.* (2003) 24:191
- 12) Mayhew TM., Ohadike C., Baker PN., et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta* (2003) 24:219
- 13) Nadar SK., Karalis I., Al Yemeni E., et al. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb*

Haemost. (2005) 94:1071

14) Oney T, Kaulhausen H. The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. *Am. Obstet. Gynecol.* (1982) 142:17-20.

15) Preston FE, Whipps S, Jackson CA, French AJ, Wyld PJ, Stoddard CJ. Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane A₂ after low dose aspirin. *N Engl J Med* (1981) 302:76-9

16) Rana S., Karumanchi SA., Levine RJ., et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension.* (2007) 50:137. 2007.

17) Redman CW., Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* (2010) 63:534

18) Romero R., Nien JK., Espinoza J., et al. A longitudinal study of angiogenic and anti-angiogenic in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2008) 21:9

19) Seval Y., Sati L., Celik-Ozenci C., et al. The distribution of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and their receptors tie-1 and tie-2 in the very early human placenta. *Placenta.* (2008) 29:809

20) Steegers E., von Dadelszen P., Duvekot J., et al. Pre-eclampsia. *Lancet* (2010) 376:631

21) Suri C., Jones PF, Patan S., et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell.* (1996) 87:1171

22) Tseng JJ., Hsu SL., Ho ES., et al. Differential expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* (2006) 194:564

23) Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health.* (2010) 2:327

24) Walsh WS. Pre-eclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet, Gynecol* (1985) 152:335-40.

25) Wallenburg HC, Makovitz JW, Dekker GA, Rotmans P. Low dose aspirin prevents pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin sensitive primigravida. *Lancet* (1986) 1: 1-3.

26) Fukuhara S., Sako K., Noda K., et al. Angiopoietin-1/Tie2 receptor signaling in vascular quiescence and angiogenesis. *Histol. Histopathol.* (2010) 25:387

27) Yamakawa M., Liu LX., Date T., et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. *Circ Res.* (2003) 93:664

28) Zhang EG., Smith SK., Baker PN., et al. The regulation and localization of angiopoietin-1, -2, and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placentae. *Mol Med.* (2001) 7:624

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. José Garrido Calderón

josegarrido21@yahoo.com

Santo Domingo. Rep. Dominicana



MORBILIDAD NEONATAL ASOCIADA A DIABETES GESTACIONAL

NEONATAL MORBIDITY ASSOCIATED WITH GESTATIONAL DIABETES

Dr. Fernando Redondo

Dra. Liza Carrera

Dr. Lucas Costa

Dr. Daniel Contini

Dr. Omar Falcó

Fecha de recepción: Marzo 1, 2024

Fecha de aprobación: Marzo 19, 2024

Cómo citar este artículo:

Redondo F, Carrera L, Costa L, Contini D., Falcó O.: Morbilidad neonatal asociada a diabetes gestacional.

Rev Latin Perinat (2024) 27 (2) 139

RESUMEN

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de trastornos neonatales en hijos de madres diabéticas gestacionales. Se reporta los hallazgos de un estudio de casos y controles, observacional, realizado en el Centro Perinatológico de Santa Fe, Maternidad tipo III B., en Santa Fe, Argentina, en 127 recién nacidos, hijos de madres con diabetes gestacional a quienes se denominó Grupo Casos. El Grupo Control se integró con 127 hijos de madre no diabéticas. Todos los recién nacidos fueron examinados por neonatólogos y se estudiaron con ecocardiografía Doppler color. Se encontró morbilidad metabólica en los niños del Grupo Casos: 25,9% vs 7,08%; morbilidad respiratoria 18,1% vs 7,08%; hospitalización neonatal 26,6% vs 5,5%. No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a defectos congénitos. El trastorno metabólico más frecuente fue Hipoglucemia Neonatal (11,8% vs 4,7%) OR: 2,7; IC: 1,01- 7,2 p= 0,04. Síndrome de Dificultad Respiratoria Transitoria (10,2 vs 3,1 %) OR: 3,5 IC: 1,11-11,06 p=0,01. Se concluye que los recién nacidos hijos de

madres con diabetes gestacional presentaron mayor morbilidad metabólica, respiratoria y hospitalización neonatal. Es necesario el abordaje integral de estas gestantes con adecuados controles prenatales y disposición de asistencia neonatal.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Gestacional, Morbilidad Neonatal, Defectos Congénitos.

ABSTRACT

The objective of this study is to determine the prevalence of neonatal disorders in children of gestational diabetic mothers. The findings of an observational case-control study are reported. Cases series were carried out at the Perinatological Center of Santa Fe, Maternity type III B., in Santa Fe, Argentina, in 127 newborns, children of mothers with gestational diabetes who were called Cases Group. The Control Group was made up of 127 children of non-diabetic mothers. All newborns were examined by neonatologists and studied with color Doppler echocardiography. Metabolic morbidity was found in the children of the Cases Group:

25.9% vs 7.08%; respiratory morbidity 18.1% vs 7.08%; neonatal hospitalization 26.6% vs 5.5%. No significant differences were observed between the groups regarding congenital defects. The most common metabolic disorder was Neonatal Hypoglycemia (11.8% vs 4.7%) OR: 2.7; CI: 1.01- 7.2 p= 0.04. Transient Respiratory Distress Syndrome (10.2 vs 3.1%) OR: 3.5 CI: 1.11-11.06) p=0.01. It is concluded that newborns born to mothers with gestational diabetes had greater metabolic and respiratory morbidity and neonatal hospitalization. A comprehensive approach to these pregnant women is necessary with adequate prenatal controls and provision of neonatal care.

KEYWORDS: Gestational Diabetes. Neonatal Morbidity. Birth Defects

INTRODUCCION

La Diabetes Gestacional (DG) es la alteración metabólica más frecuente asociada al embarazo. Se presume inducida por el embarazo, independientemente de la necesidad de tipo de tratamiento (17). Dadas las altas cifras de obesidad, su prevalencia esta en ascenso constante. Se describe una prevalencia entre el 1 y 14% y el 70% ocurren en gestantes de 30 a 39 años (1-29).

Los principales factores de riesgo de DG son: obesidad previa, antecedente de DG, macrosomía fetal y/o muerte intrauterina de causa desconocida en gestas previas. La patogenia se asocia a una falla en el proceso compensatorio de la célula beta del páncreas para incrementar la secreción de insulina, como respuesta al estado de insulinoresistencia que se produce en el embarazo. La DG altera diversos sistemas en el feto, el pobre control glicémico durante el inicio del embarazo afecta la organogénesis

y el control tardío altera la composición corporal, incluyendo macrosomía y trastornos respiratorios y metabólicos.

El Hijo de Madre Diabética Gestacional (HMDG) es un neonato de riesgo debido a su mayor probabilidad de complicaciones. Además de los defectos congénitos, son de frecuente presentación: macrosomía (Mc), distocia de hombros, hipoglucemia y otros trastornos metabólicos, que se han relacionado con valores de eritropoyetina altos en líquido amniótico.

Los Defectos Congénitos (DC) se han descrito hasta cuatro veces más frecuentes en los niños HMDG que en la población general (13). El mecanismo teratogénico es desconocido, pero interviene la alta concentración de radicales libres, alteración en el metabolismo de prostaglandinas, glicosilación de proteínas y múltiples mutaciones en el ADN. Se han descrito anomalías del sistema nervioso, cardiovascular, renal, sistema esquelético, retardo en el crecimiento y aborto. Los DC más frecuentes son los del sistema cardiovascular, que están presentes en el 30% de estos neonatos, destacándose la Miocardiopatía Hipertrófica Septal (MHS) que puede ser asintomática o manifestarse con insuficiencia cardíaca por obstrucción al tracto de salida ventricular. Generalmente esta anomalía estructural desaparece de manera espontánea, en un lapso de dos a tres meses (26).

Cuando el control glucémico es inadecuado se asocia con estas alteraciones y Mc por lo que se presume que un control estricto de la DG podría disminuir considerablemente la frecuencia de los mismos (21). Actualmente se desconoce cuál es la causa específica de los DC, se presume influenciada por la obesidad

aislada y/o la DG en sí, o ambas actuando simultáneamente.

El objetivo principal de este trabajo es determinar la prevalencia de trastornos neonatales en los HMDG y compararlas con las mismas en hijos de madres no diabéticas. Determinar la frecuencia y tipo de DC en ambos grupos y estudiar cómo se comportan algunos datos epidemiológicos, como edad materna, peso de nacimiento, sexo, antecedentes de DC y morbimortalidad neonatal.

MATERIAL Y METODO

El estudio fue realizado en el Centro Perinatólogo de Santa Fe (Hospital Iturraspe, Maternidad tipo III B) en el periodo comprendido desde Octubre 1 de 2017 hasta Agosto 1 de 2018. El diseño corresponde a un estudio de casos y controles, observacional. La población se obtuvo por conveniencia, conformada por 254 pacientes: 127 RN HMDG (Grupo Casos) y 127 RN hijos de madre no diabética (HMnoD) (Grupo Control). Esta serie se integró con cada RN HMnoD consecutivo a cada RN del Grupo Casos.

La observación se realizó con dos grupos de análisis:

1) Madre con DG (Grupo Casos) definida por: a) dos o más glucemias en ayunas ≥ 100 mg/dl (ayuno de 8hs). Se realiza prueba con radiación ultravioleta y el método enzimático que emplea hexoquinasa; y/o b) Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTGO) sin tener en cuenta la EG: determinación de una glicemia en ayunas y otra a las dos horas post carga de 75 g de glucosa.

2) Madres sin diabetes y sin patología.

Se incluyeron: a) RN, cuyas madres firmaron el consentimiento informado; b)

RN, hijos de embarazadas con DG, c) RN, hijos de madres embarazadas sin diabetes. Se excluyeron: a) Pacientes que no aceptaron participar en el estudio; b) RN, hijos de madres con antecedente de enfermedades agudas o crónicas.

Todos los RN fueron examinados por neonatólogos mediante ecocardiografía Doppler color, efectuada por cardiólogo pediátrico.

Variables analizadas:

1) Características y antecedentes maternos: gestaciones previas, DG, patologías del embarazo, antropometría: Obesidad: $IMC \geq 30$.

2) Características durante el nacimiento y complicaciones del período neonatal:

a) Vía de finalización del embarazo, indicación de cesárea, edad gestacional al nacimiento.

b) RN: PN, relación PN/EG según Fenton. Macrosomía neonatal (Mc): $PN >$ percentilo 90 o > 4000 g. en RN de término. Necesidad de RCP neonatal: requerimiento de Bolsa Máscara (presión positiva) o mayor ayuda,

c) Hospitalización Neonatal: independientemente del nivel de cuidados requeridos,

d) Complicaciones Metabólicas: Hipoglucemia: glucosa sérica por debajo de 40 mg/dl; Hipocalcemia: calcio sérico por debajo de 7 mg/dl; Hipomagnesemia: magnesio sérico menor a 1,5 mg/dl; Hiperbilirrubinemia: bilirrubina indirecta de más de 13 mg/dl después de las primeras 24 horas de nacimiento o más de 10 mg/dl durante las primeras 24 horas en ausencia de hemólisis activa secundaria a incompatibilidad a grupo; sepsis u otras causas identificables.

e) Complicaciones Respiratorias: Enfermedad Membrana Hialina (EMH), Síndrome de Dificultad Respiratoria Transitoria del recién nacido (SDRT),

f) Complicaciones estructurales: Defectos congénitos (DC): identificadas mediante hallazgos clínicos sugestivos y/o a través de ecografía para confirmación diagnóstica.

g) Cardiopatías Congénitas (CC) defectos estructurales del corazón o de los grandes vasos detectados por clínica y/o Ecocardiografía Doppler color con técnica clásica. Miocardiopatía Hipertrófica Septal (MHS): grosor de las paredes y tabique interventricular igual o mayor de 5 mm con o sin sintomatología clínica.

De acuerdo a los datos obtenidos, se realizaron análisis univariados y análisis multivariados utilizando el software SPSS v23.0. Se utilizaron medidas de tendencia central para analizar variables maternas. Se calcularon las proporciones de las variables de interés para cada grupo y los OR con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El valor alfa de significancia utilizado fue de 0,05. Se compararon las proporciones mediante test Chi cuadrado.

RESULTADOS

Se incluyeron 254 pacientes, divididos en 127 RN HMDG (casos) y 127 RN HM noD (controles). En la Tabla 1 se pueden observar la distribución de las variables demográficas y obstétricas de las madres de los RN evaluados. (Tabla 1)

La proporción de Obesidad Pregestacional fue del 50% (n=64) en el grupo con DG y de 13% (n=16) en las no diabéticas (OR: 6,7; IC 95%: 3,6 – 12,7; $p<0,001$). Además, el 58 % (n=74) de las DG tuvieron resolución del embarazo por cesárea, en comparación con el 31% (n=40) de las embarazadas no

diabéticas (OR: 3,1; IC95%: 1,8 – 5,2; $p<0,001$).

El análisis de Complicaciones Neonatales mostró que la hospitalización del RN fue más frecuente en los HMDG 26,6% (n=34) vs 5,5% (n=7) con OR: 6,0; IC95%: 2,54 – 14,20; $p<0,001$. La prematuridad fue más frecuente 27,5% (n=35) contra 7,8% (n=10) con OR: 4,45; IC95%: 2,09 – 9,46; $p<0,0001$. Necesidad RCP: 15% (n=19) contra 4,7% (n=6) con OR: 5,12; IC95%: 1,43 – 18,20; $p<0,006$. El BPN y la presencia de macrosomía no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles ($p>0,05$).

La comparación de morbilidades de los neonatos entre la cohorte expuesta (DG) y la no expuesta se observa en la **Tabla 2**.

Respecto de Ictericia Neonatal como Policitemia no se encontraron diferencias de significación entre los grupos. En la cohorte estudiada no hubo muertes en el período perinatal.

DISCUSIÓN

Este estudio identifica si la DG fue un factor de riesgo para producir morbilidad en los RN, ya que la incidencia de complicaciones neonatales está fuertemente relacionada con edad materna avanzada (6,7,18). Contrario con lo observado por Vibeke y cols (28), en nuestros hallazgos, no se observó relación con diferencias socioeconómicas. La vía de nacimiento abdominal predominó en las pacientes con DG, concordante a lo reportado por Orskou (20). Las embarazadas con DG tuvieron más frecuencia de obesidad pregestacional (50% vs 13%) que es un importante factor de riesgo de macrosomía fetal e incidencia de operación cesárea (14,16,22).

La morbilidad metabólica en el neonato fue 25,9 en HMDG vs 7,08% en el grupo control, menos frecuente que lo reportado por Fan (5), que registra este tipo de alteraciones en 40% de los recién nacidos HMDG. Respecto de morbilidad respiratoria, se destacó el SDRT, seguramente debido a la alta tasa de cesáreas en el grupo Casos (58,2 vs 31,4%).

No se observaron defectos congénitos en la serie de estudio, al contrario de reportes que señalan incidencia de 80% en HMDG (2,15,19). Los RN HMDG presentaron hipoglucemia en 11,8% casos, significativamente mayor que lo registrado en la serie del grupo control. Estos resultados no son concordantes con lo manifestado por Hernández-Herrera (14), que la refiere en un 76,7%. Es probable que estas diferencias tengan relación con las características de la población obstétrica evaluada. En nuestro estudio las madres con DG concurrieron a un consultorio de alto riesgo obstétrico desde el inicio de su embarazo (3,17).

En el embarazo, las pacientes con DG tuvieron un promedio de consultas de 7,2 vs 5,8 del grupo control. El mayor número de controles obstétricos se debe a una vigilancia glucémica más estricta, lo que sería la razón, para que no haya diferencia de macrosomía entre los dos grupos estudiados. Greene (11) reportó predominio de RN macrosómicos en el grupo casos (66%) probablemente, porque la macrosomía neonatal está muy relacionada con los tratamientos con insulina (14). Otros estudios reportaron diferentes frecuencias de crecimiento fetal macrosómico (4,9,10,11).

Respecto del BPN no encontramos diferencias de significación entre casos y controles, concordante con lo expresado por Scholl y cols (24), que no encontraron

efectos de la concentración de glucosa materna sobre el crecimiento fetal o en el peso al nacer. Es posible que la baja comorbilidad de las madres con DG haya contribuido a este resultado. La frecuencia de prematuridad asociada al embarazo diabético mostró diferencias de significancia estadística respecto de los controles, dato discordante con dos reportes previos (12).

Se observó más frecuente necesidad de RCP neonatal en los casos de estudio (Grupo Casos), que lo registrado en otros reportes (23,25). Es probable que la alta frecuencia de cesáreas pudiera relacionarse con este hallazgo, similar a lo descrito por Gainor y cols. (8). No hubo mortalidad neonatal en la serie de estudio, probablemente porque no se presentaron DC incompatibles con la vida (27). Sin embargo, dada la incidencia creciente de DG y Obesidad es necesario incluir en la vigilancia obstétrica, algoritmos de detección temprana, para su identificación, seguimiento y asistencia neonatal apropiada.

CONCLUSIONES

La Diabetes Gestacional es una enfermedad prevalente, que cuando es bien controlada se logra reducir marcadamente la morbilidad neonatal.

Los RN HMDG presentaron mayor necesidad de hospitalización y elevada morbilidad metabólica y respiratoria.

Los HMDG registraron mayor incidencia de Hipoglucemia, Síndrome de Dificultad Respiratoria Transitoria, Prematuridad y necesidad de RCP.

BIBLIOGRAFIA

1- Campo MN, Posada G. Factores de riesgo para Diabetes Gestacional en población obstétrica. Rev CES Med 2008; 22 (1): 59-69

- 2- Cheung N, Wasmer G, Al-Ali J. Risk factors for gestational diabetes among Asian women. *Diabetes Care* 2001 ;24(5):955-60.
- 3- Cornblath M, Hawdorn J, Aynsley-Green A, Schwartz R, et all. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operated threshold. *Pediatrics* 2000;105:1141-5.
- 4- Domenech MA, Manigot DA. Diabetes gestacional. *Rev Medicina* 2001;61(2):25-238.
- 5- Fan ZT, Yang HX, Gao XL, Lintu H, et all. Pregnancy outcome in gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94(1):12-6.
- 6- Farreras, Rozman. *Medicina Interna*. Vol II. Decimoctava edición. Capítulo XVI, Endocrinología. Págs. 1948-1950
- 7- Ferrero, Ossorio y cols. "Conceptos de Pediatría". Capítulo VII, Patología Neonatal, Problemas específicos observados en el hijo de madre diabética, 2013
- 8- Gainor RE, Fitch C, Pollard C. Maternal diabetes and perinatal outcomes in West Virginia medicaid enrollees. *W V Med J* 2006;102(1):314-6.
- 9- García L, Rendón S, Medina R, Torres J.. El recién nacido de madre diabética. *Rev Med Electron* 2004;26(4):1-4.
- 10- Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, et all. Maternal gestational diabetes birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003; 111 (3):221 -6.
- 11- Greene MF, Solomon KG. Gestational diabetes melli-tus-time to treat. *N Eng J Med* 2005;352 2544-6.
- 12- Gunter HH, Scharf A, Hertel H, Hillemanns P, et all. Perinatal morbidity in pregnancies of women with preconceptional and gestational diabetes mellitus in comparison with pregnancies of non-diabetic women. Results of the perinatal registry of Lower Saxony, Germany. *Z Geburtshilfe Neonatal* 2006; 210(6):200-7.
- 13- Halac E, Olmas J, Ottino M, Paisani, JM. (2008). El dilema del hijo de madre diabética: Evolución, pasado, presente y futuro. *AAP Archivos Argentinos de Pediatría*, 106(1), 36-39. Recuperado en 30 de noviembre de 2017, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000100008&lng=es&tlng=pt.
- 14- Hernández-Herrera R, Forsbach-Sánchez G., Castillo-Martinez N et al. Hipoglucemia en recién nacidos de madres con diabetes mellitus. *Rev Invest Clin* 2006;58(4):285-8.
- 15- Lazalde B, Sánchez-Urbina R, García de Alba J, Ramírez-Dueñas M. Gestational diabetes mellitus and congenital malformations. *Ginecol Obstet Mex* 2001 ;69:399-405.
- 16- Lu GC, Rouse DJ, DuBand M, Cliver S, et all. The effect of increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:845-9.
- 17- Mendoza H., 2016. Detección y manejo de diabetes gestacional. Guía de atención. Convenio World Diabetes Foundation y Secretaria de Salud de Barranquilla. Colombia. 4-18
- 18- Ministerio de Salud. Guía Clínica, SERIE Guías Clínicas Min.Sal. N°XX, 1ª edición. Santiago: Minsal, 2006. Pág, 8. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/guia_clinica_de_diabetes_tipo_2_chile.pdf
- 19- Nold J, Georgieff M. Infant of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(3):619-37.
- 20- Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 115-20.
- 21- Redondo F. y otros. Cuidados del Recién Nacido Centrados en la Familia.

Ediciones UNL, Santa Fe, Argentina. 2016. Capítulos I, II, III, IV, IX y XII.

22- Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, et all. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005;48:1736-42.

23- Shefali AK, Kavitha M, Deepa R, Mohan V. Pregnancy outcomes in pre-gestational and gestational diabetic women in comparison to non-diabetic women-A prospective study in Asian Indian mothers (CURES-35). *J Assoc Physicians India* 2006;54:613-8.

24- Scholl T, Chen X, Gaughan C, Smith W. Influence of maternal glucose level on ethnic differences in birth weight and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 2000;156(6):498-506.

25- Terrero-Llago A, Venzant-Massó M, Reyes Salazar I, Hechavarria-Rodríguez A. Efecto de la diabetes gestacional sobre los resultados perinatales. *Medisan* 2005; 9(2): 1-4.

26- Ugalde-Fernández JH y cols:

Miocardopatía en neonatos de mujeres diabéticas. *RevMexPediatr* 1999; 66(1); 9-13

27- Velázquez P, Vega G, Martínez M. Morbilidad y Mortalidad Neonatal asociada a la Diabetes Gestacional. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(1): 35-41. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262010000100005>

28- Vibeke A, Hidde P. Van der P, Wah Cheung N, Huxley R et all. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008;31(12):2288-93.

29- Voto, L., 2012. Recopilación, actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional. Consenso de diabetes. FASGO. Volumen 11, 37-48

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Fernando Redondo
drredondo@gmail.com
Santa Fe, Argentina



PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO MEDIANTE LA MEDICIÓN DE LA LONGITUD Y EL ÍNDICE DE CONSISTENCIA CERVICAL.

PREDICTION OF PRETERM BIRTH BY MEASURING THE CERVICAL LENGTH AND THE CERVICAL CONSISTENCY INDEX.

Dra. Beatriz Quijada Nava
Dr. Orellys Jordán Calatayud.
Dr. Carlos Villegas Márquez.

Fecha de recepción: Marzo 3, 2024
Fecha de aprobación: Marzo 19, 2024

Cómo citar este artículo:

Quijada B., Jordán O., Villegas C. Predicción del parto pretérmino mediante la medición de la longitud y el índice de consistencia cervical. *Rev Latin Perinat* (2024) 27 (2) 147

RESUMEN

Se realizó estudio longitudinal, observacional y analítico, en una serie de 212 gestantes sanas, sin antecedente de abortos o embarazo pretérmino, que acudieron a la Unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” en el Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. Se efectuó ecografía detallada con medición de la longitud cervical y el índice de consistencia cervical. Se hizo seguimiento de todas las pacientes hasta la resolución obstétrica, para correlacionar el valor pronóstico de estas técnicas, como predictores de parto pretérmino espontáneo. El parto pretérmino espontáneo se presentó en 9,9% de las gestantes. El punto de corte para la longitud cervical fue 30,5 mm, registrando sensibilidad 89,6 %; especificidad 60 %. El índice de consistencia cervical fue 76,43%, con sensibilidad 77,7%, y especificidad 60 %. Se concluye que la longitud cervical es un indicador con mayor sensibilidad en la predicción de parto pretérmino espontáneo en pacientes asintomáticas en comparación con el índice de consistencia cervical.

PALABRAS CLAVE: Parto pretérmino.

Longitud cervical. Índice de consistencia cervical.

ABSTRACT

A longitudinal, observational and analytical study was carried out in a sample of 212 healthy pregnant women, without a history of abortions or preterm pregnancy, who were attended at the Perinatal Unit of “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” at the University Hospital of Caracas, Venezuela. Detailed ultrasound was performed with measurement of cervical length and cervical consistency index. All patients were followed up until obstetric resolution, to correlate the prognostic value of these techniques, as predictors of spontaneous preterm birth. Spontaneous preterm birth occurred in 9.9% of pregnant women. The cut-off point for cervical length was 30.5 mm, recording sensitivity 89.6%; specificity 60%.

The cervical consistency index was 76.43%, with sensitivity 77.7%, and specificity 60%. It is concluded that cervical length is an indicator with greater sensitivity

in predicting spontaneous preterm birth in asymptomatic patients compared to the cervical consistency index.

KEYWORDS: Preterm birth. Cervical length. Cervical consistency index.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino es la mayor causa de mortalidad y morbilidad perinatal a nivel mundial, con una tasa estimada de 10,6%. Se estima en el mundo que 1 de cada 10 niños nacen prematuramente. Es un desafío para la obstetricia moderna y un importante problema de salud pública, que en términos de mortalidad perinatal universal representa un 70%, con alta morbilidad neonatal tanto a corto como a largo plazo, presentándose esta última con secuelas, principalmente neurológicas, que provocan un alto costo para las instituciones, la sociedad y en especial para las familias (1-6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define parto prematuro al que ocurre entre las 20 y 37 semanas de gestación. Este trastorno con desenlace espontáneo es responsable de las 2/3 partes de los casos de parto pretérmino. En 2020, nacieron aproximadamente 13,4 millones de niños prematuros. Se registra como el principal determinante de mortalidad en menores de cinco años. Se acompaña de una alta morbilidad, con enormes consecuencias para la salud, tanto física como psíquica, así como altos costos económicos (6-13).

El parto pretérmino se considera como un síndrome, en lugar de una condición única, en parte porque puede ser inducido por uno o más mecanismos distintos, donde intervienen tanto factores maternos como fetales (11-24). La heterogeneidad de la causalidad explica la dificultad para desarrollar medidas

diagnósticas, preventivas y terapéuticas universalmente efectivas. La identificación de factores de riesgo desencadenantes, así como disponer de una prueba preductiva es fundamental para establecer un correcto manejo obstétrico, ya que intervenciones, como el uso de progesterona profiláctica, tocolisis, administración de esteroides para inducir la maduración fetal y transferencia a centros especializados, pueden mejorar los resultados perinatales (4-6, 25-27).

No existe una prueba segura para predecir el parto pretérmino, pero se ha comprobado que una combinación de ellas puede dar resultados confiables o al menos, incluir a la gestante en un grupo de riesgo, que la beneficie de una serie de intervenciones profilácticas y de óptimo manejo de decisiones (28).

Tradicionalmente, la prueba de referencia para el diagnóstico de trabajo de parto pretérmino fue la documentación de los cambios del cuello uterino por medio del tacto vaginal, sin embargo, a pesar que esta evaluación simple y económica brinda información sobre el cervix y la presentación fetal, no mejora la detección de riesgo de parto pretérmino espontáneo. Sus debilidades potenciales incluyen la subjetividad de la evaluación y la incapacidad para detectar la remodelación cervical en etapa temprana, que comienza con la dilatación del orificio interno y, por lo tanto, es inaccesible para los dedos del examinador (2,3,6,29,30).

Existen evidencias de alteraciones en las propiedades y la composición del cuello uterino a lo largo del embarazo, registrando reblandecimiento temprano del tejido cervical y acortamiento en etapa posterior. Estos cambios pueden ser evaluados con diversas técnicas ecográficas, descartando

cierta subjetividad de los métodos y pruebas de diagnósticos utilizados anteriormente (6,31-33).

En las últimas décadas se acepta que la ecografía transvaginal es el método ideal que permite medir la longitud y examinar la forma del cuello uterino, proporcionando información sobre los cambios que se producen durante el embarazo normal y predecir mediante los resultados, la probabilidad de pacientes que tendrán un mayor riesgo espontáneo de parto pretérmino (2,3,34-36). La longitud cervical (LC) es actualmente la prueba individual que mejor predice el riesgo de parto pretérmino, indicador que es inversamente proporcional con dicha medida. Durante el embarazo, el punto ecográfico menor o igual a 25 mm, independientemente de la edad gestacional, es el que se asocia con más certeza al riesgo de parto pretérmino espontáneo (3,25,31,34-37).

La LC se reconoce como indicador de alerta de parto pretérmino antes de las 34 semanas, sin embargo, se acepta que su certeza predictiva es 4,31 veces mayor cuando la medición se realiza antes de las 20 semanas o después de las 24 semanas, mientras que entre las 20 a 24 semanas es únicamente de 2.78. La longitud cervical por ecografía transvaginal menor de 25 mm antes de las 24 semanas predice la eventualidad de parto prematuro con sensibilidad de 65,4 %, especificidad de 75,5 %, valor predictivo positivo (VPP) de 33 % y valor predictivo negativo (VPN) de 92 % (25,37).

El ablandamiento o maduración cervical es un proceso que se inicia poco después de la concepción y se presenta progresivamente durante todo el embarazo, pero en algunos casos existe recién antes del término de la

gestación. El cuello del útero se ablanda antes de que se acorte y este es un hallazgo importante, porque los cambios en la longitud cervical pueden ser una característica tardía, mientras que las modificaciones en la microestructura del cuello uterino y en la concentración de agua durante el proceso de maduración cervical se pueden detectar con la medición del índice de consistencia cervical (ICC) (4,9).

En este sentido, la medición del ICC permite identificar fácilmente cuellos uterinos más blandos, mediante la aplicación de fuerza de presión para producir una deformación predefinida del tejido cervical; cuanto menor sea el ICC, mayor será la compresibilidad y suavidad cervical, y de esta manera, aumenta la capacidad de predicción del parto pretérmino espontáneo (3,25,31-32). Esta técnica presenta una especificidad de 97,1 %; 98,4 % y 99,8 % en pacientes con ICC por debajo del percentil 5 para parto pretérmino antes de la semana 32, 34 y 37 respectivamente (14,44)

La predicción del riesgo de parto pretérmino puede realizarse en el primer trimestre, entre las 11 y 13 semanas más 6 días y en el segundo trimestre entre las 18 y 23 semanas más 6 días. Además, puede hacerse en dos grupos de pacientes clasificadas en asintomáticas y sintomáticas, siendo estas últimas, aquellas que presentan contracciones uterinas frecuentes (23). Por medio de factores maternos e historia obstétrica únicamente se pueden detectar hasta 38,2 % de parto pretérmino en mujeres con embarazos previos y hasta 18,4 % de las mujeres sin embarazo previo, con una tasa de falso positivo de 10 %. El cribado utilizando la LC e ICC, proporciona una tasa de detección más alta que cualquier método por sí solo, con identificación de

partos prematuros extremos y tempranos con tasa de detección de 80 % y 60 %, respectivamente (34,36,38).

Este estudio correlacionó el valor pronóstico en la medición ecográfica de la longitud cervical y el índice de consistencia cervical (ICC) en gestantes asintomáticas, con la finalidad de aportar datos importantes para establecer cuál de los dos métodos ofrece la mayor tasa de predicción en pacientes con riesgo de presentar un parto pretérmino espontáneo.

MÉTODOS

El estudio fue longitudinal, observacional y analítico. Previa autorización por la Jefatura de la Unidad, el Comité Académico del Programa y del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. Se seleccionaron 212 gestantes con embarazos simples entre 18 y 23 semanas más 6 días, que acudieron para evaluación ecográfica a la Unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” en el Hospital Universitario de Caracas, durante el período de enero hasta julio 2022. Se excluyeron fetos con malformaciones congénitas o cromosomopatías y embarazos múltiples.

A las participantes seleccionadas, una vez firmado el consentimiento informado, se les realizó la evaluación ecográfica utilizando equipo con transductor transvaginal. Para la valoración cervical, con la paciente en posición ginecológica y vejiga vacía, se obtuvo un corte medio sagital del cérvix y del segmento uterino inferior, identificando el orificio cervical interno (OCI), orificio cervical externo (OCE) y canal endocervical. Para la obtención de la longitud cervical, sin hacer excesiva presión, se midió la distancia en línea recta, entre OCI y OCE. Se

realizaron tres mediciones y se tomó la más corta.

Para la medición del ICC, se dividió la pantalla del equipo de ecografía en dos ventanas. En la izquierda, se mostró la imagen de la cervicometría y en la derecha, se evidenció en tiempo real el desplazamiento cervical secundario a una presión suave y progresiva, hasta su acortamiento máximo, en que se determinó el punto de mayor acortamiento con la función “cineloop”. En cada pantalla se calculó el punto medio de una línea que corre a lo largo del eje longitudinal del cérvix, y se midió el diámetro anteroposterior (AP) a cada lado. El diámetro antero posterior del lado izquierdo (AP') se dividió entre el lado derecho (AP). El resultado, se multiplicó por 100 para obtener el ICC. Se continuó el seguimiento de las pacientes hasta la resolución obstétrica y se registró el momento y la vía de finalización del embarazo, así como el estado del producto.

Se realizó análisis descriptivo de tendencia central, con cálculo de media y desviación estándar para variables cuantitativas. En las variables cualitativas se calculó frecuencia y porcentaje. Se compararon las variables a través del cálculo de Chi² y T de Student. Se calculó la significancia estadística, considerando un valor de significancia de $p < 0,05$. Se usaron las curvas de características operativas del receptor (ROC) para determinar el mejor punto de corte y evaluar la precisión diagnóstica de la LC e ICC en la predicción de parto pretérmino, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y las razones de probabilidad positivas y negativas con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Respecto a la predicción de parto pretérmino se calculó el corte óptimo basado en la curva

ROC. Se usó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 23.0 para Windows.

RESULTADOS

Se incluyeron 212 gestantes, el promedio de edad fue $27,33 \pm 6,9$ años, con un rango entre 13 y 42 años. No se observó relación estadísticamente significativa en las variables sociodemográficas y su relación con el parto pretérmino espontáneo. El promedio de embarazos previos fue 2,4 embarazos. Un 10,8% de las gestantes tenían el antecedente de al menos un parto pretérmino. Este antecedente es la única variable que presentó un riesgo relativo significativo (RR= 3,03/IC: 1,077-8,522), indicando que las gestantes con este antecedente poseen 3 veces una mayor probabilidad de presentar parto pretérmino espontáneo.

La media de edad gestacional al momento de la exploración fue 21 semanas. El promedio de longitud cervical fue 36,4 mm. con valor mínimo de 10 mm. y valor máximo de 53 mm. Con relación al índice de consistencia cervical, se obtuvo valor mínimo de 48,15% y valor máximo de 96,55%, siendo el promedio 81,93%. El rango de la resolución obstétrica se ubicó entre 23 y 41 semanas, con promedio de 38 semanas más 3 días. La terminación pretérmino ocurrió en 9,9% de las gestantes. La vía obstétrica que predominó fue la vaginal, en 83% de los casos. Solo se registraron 2 muertes neonatales.

Con respecto al motivo de resolución obstétrica pretérmino, fue por ruptura prematura de membranas de manera espontánea (28,5 %); trabajo de parto pretérmino (19%); iatrogénica 52,4%; preeclampsia severa 38,1%, síndrome HELLP 4,8 %; DPPNI 4,8 %; colestasis intrahepática del embarazo 4,8%. De

acuerdo a la clasificación de los neonatos al momento del nacimiento pretérmino, 90,4 % se catalogó en el grupo pretérmino moderado tardío, 4,8 % pretérmino extremo y 4,8 % pretérmino severo. 47,6%

Al evaluar la curva ROC, la longitud cervical mostró un área bajo la curva de 87,2% con un p (0,000) estadísticamente significativo, por lo cual, la cervicometría demostró ser una prueba útil para la predicción de parto pretérmino espontáneo. Sin embargo, en el caso del índice de consistencia cervical no se encontró un valor de p (0,146) significativo, con un área bajo la curva de 63,6% (**Gráfico 1**).

El punto de corte para la longitud cervical por debajo del cual se consideró mayor riesgo de parto pretérmino espontáneo fue 30,5 mm, sensibilidad de 89,6 %, especificidad de 60 %. El punto de corte para el índice de consistencia cervical obtenido fue 76,43%, sensibilidad de 77,7%; especificidad de 60 % (**Tabla 1**).

Al realizar la correlación entre la longitud cervical y el desarrollo de parto pretérmino espontáneo utilizando como punto de corte menor de 25 mm, se observó relación significativa (p = 0,000), especificidad de 98,5%, sensibilidad de 30%, VPP de 50%, VPN de 96,6%. Al comparar el parto pretérmino espontáneo y el índice de consistencia cervical tomando como punto de corte 60%, se observó relación significativa (p= 0,000), sensibilidad 20%, especificidad 98,5%, VPP 40%, VPN 96,1%.

DISCUSIÓN

La edad promedio de las gestantes fue 27,33, lo cual fue similar en varios reportes (1,5,9). Predominó la raza mixta (86,3 %) al igual que lo publicado por Parra-Saavedra et

al. (9) El promedio de IMC fue 25,1 Kg/m² y 36,3 % de las gestantes tenían normopeso; datos similares fueron documentados en publicaciones previas (1,9). Las características sociodemográficas, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual coincide con los resultados reportados por Camen et al. (1) y Baños et al. (32). Más de la mitad de las pacientes eran primigestas (30,2 %) o tenían un embarazo previo (31,1 %), variables similares a las registradas en otros reportes (1,39).

En el estudio de Parra-Saavedra et al. (9) 8,8 % de las gestantes refirieron antecedente de parto pretérmino, similar a los hallazgos de nuestra investigación (10,8 %), sin embargo, contrasta con los estudios de Camen et al. (1). Baños et al. (40) incluyó población conformada únicamente por gestantes de alto riesgo. Asimismo, el antecedente de parto pretérmino tuvo un riesgo relativo significativo, similar a lo reportado por Purisch et al (11).

La edad gestacional promedio fue 21 semanas, lo cual coincide con otros reportes (5,32,40). Respecto a la medición de la longitud cervical, el promedio fue 36,4 mm, dando resultados similares a los de Van der Merwe et al. (39), Duarte et al. (5) y Baños et al. (32) Sin embargo, se observaron diferencias respecto a lo que anota Parra-Saavedra et al. (9) y Camen et al. (1). El promedio del índice de consistencia cervical fue 81,93%, lo cual discrepa de lo que se registra en otras publicaciones (1, 9, 32).

En otras investigaciones (5,32) se reporta que la edad gestacional de resolución obstétrica promedio fue 39 semanas más 6 días, similar al presente estudio. La terminación obstétrica pretérmino se presentó en 9,9%, similar a lo reportado por

la OMS (8) y coincide con Parra-Saavedra et al. (9), sin embargo, otros autores obtuvieron datos inferiores (5,32).

Dentro de los partos pretérminos 47,6% fue por causa espontánea lo cual difiere de lo reportado por Purisch et al. (11). La mayoría de los neonatos (90,4%) se catalogaron en el grupo de pretérminos moderados tardíos, semejante a lo descrito por Baños et al. (32,40) quienes coinciden que el índice de consistencia cervical es mejor predictor de parto pretérmino que la longitud cervical. Sin embargo, al evaluar la curva ROC, se mostró el valor p (0,000) significativo para el caso de la LC; y con respecto al ICC, no se encontró un valor de p (0,146) significativo, por lo cual la longitud cervical sigue siendo el mejor predictor para parto pretérmino, similar a lo reportado por Camen et al. (1).

Utilizando como punto de corte en la longitud cervical de 25 mm, se obtuvo una sensibilidad de 30%, especificidad 98,5%, VPP 50%, VPN 96,6% similar a lo reportado en otras publicaciones (32, 40). Tomando como punto de corte en el índice de consistencia cervical de 60%, se demostró una sensibilidad 20%, especificidad 98,5%, VPP 40%, VPN 96,1%, similar a lo obtenido por Baños et al. (32).

En resumen, el punto de corte estimado para la longitud cervical considerado como un factor de riesgo para parto pretérmino espontáneo en la población del presente estudio fue de 30,5 mm. Este valor tiene mayor sensibilidad y especificidad en comparación con el índice de consistencia cervical para tamizar el riesgo de parto pretérmino espontáneo en pacientes asintomáticas.

CONCLUSIÓN

El parto pretérmino representa un problema de salud pública, que conlleva a graves consecuencias y amerita una atención sanitaria prioritaria en cuanto a prevención, diagnóstico y manejo.

Este estudio refuerza la importancia de un adecuado tamizaje universal y multiparamétrico durante la ecografía entre las 18 y 23 semanas más 6 días, combinado con los antecedentes de patologías médicas y obstétricas, con la finalidad de obtener una mejor predicción de parto pretérmino espontáneo y así brindar un seguimiento médico más cuidadoso durante el embarazo, con la finalidad de disminuir el riesgo de complicaciones materno-fetales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camen I, Manolea M, Vrabie S, Sandulescu M, Serbanescu M, Boldeanu M, et al. Prediction of preterm birth with serial measurements of ultrasound markers. *Curr Health Sci J*. [Internet]. 2022 [citado 10 de diciembre 2023];48(2):162-168. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9590368/>
2. Flores X, Rojas F, Zapata N, Tiznado F, Hinrichs C. Longitud cervical en la predicción de parto prematuro espontáneo y resultados perinatales en población de gemelos (dobles) en Hospital Provincial, Chile. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2019 [citado 10 de diciembre de 2023];84(5):355-361. Recuperado a partir de: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262019000500355&script=sci_abstract
3. Reyna E, Mejía J, Reyna N, Torres D, Rondón M, Briceño C. Ángulo uterocervical o longitud cervical en la predicción de parto pretérmino inminente en pacientes sintomáticas. *Rev. Peru.*

Ginecol. Obstet. [Internet]. 2020 [citado 10 de diciembre de 2023];66(4):1-7. Recuperado a partir de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322020000400002

4. Parodi K, José S. Acortamiento cervical y su relación con parto pretérmino. *Rev. Fac. Cienc. Med.* (2018)15(1):26-35. [citado 10 de diciembre de 2023] Recuperado a partir de: <https://www.studocu.com/co/document/universidad-autonoma-de-bucaramanga/epidemiologia-clinica/acortamiento-cervical-y-su-relacion-con-parto-pretermino/11963174>

5. Duarte D, Requena J. Cervicometría por ultrasonido transvaginal en el segundo trimestre del embarazo como factor predictivo de parto pretérmino [trabajo final de grado en Internet]. [Caracas]: Universidad Central de Venezuela, 2013 [citado 10 de diciembre de 2023]. Recuperado a partir de: <http://saber.ucv.ve/bitstream/10872/8223/1/Cervicometr%C3%ADa%20transvaginal%20en%20el%202%C2%B0%20trimestre%20del%20embarazo%20como%20factor%20predictivo%20de%20parto%20pretermino.pdf>

6. Coutinho C, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonioni F, Feltovich H, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 [citado 10 de diciembre de 2023];60:435-56. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1002/uog.26020>

7. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* [Internet]. 1977 [citado 10 de diciembre de

2023];56(3):247-53. Recuperado a partir de: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3109/00016347709162009?sid=nlm%3Apubmed>

8. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [Internet]. OMS, 2023 [citado 10 de diciembre de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

9. Parra-Saavedra M, Gómez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2011 [citado 10 de diciembre 2023];38(1):44-51. Recuperado a partir de: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.9010>

10. Voto L, Valenti E, Asprea I, Voto G, Votta R. Consenso de parto pretérmino. *Revista Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia*. [Internet]. 2014 [citado 10 de diciembre 2023];13(1):1-6. Recuperado a partir de: https://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Parto_Pretérmino.pdf

11. Purisch S, Turitz A, Elovitz M. El efecto del parto a término anterior sobre el riesgo de parto prematuro espontáneo recurrente. *Revista Americana de Perinatología*. [Internet]. 2018 [citado 18 diciembre 2023];35(4):380-384. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607317>

12. Courtney P, Zain V, Ciara H. Riesgo de parto prematuro espontáneo recurrente: una revisión sistemática y metanálisis. *BMJ* [Internet]. 2015 [citado 18 diciembre 2023];7(e015402):1-6. Recuperado a partir de: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/6/e015402.full.pdf>

13. Visintino J, Baxter J. Longitud del cuello uterino para la predicción del parto prematuro en mujeres con múltiples abortos

inducidos previos. *Ultrasound in obstetrics and gynecology: The official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2008 [citado 18 diciembre 2023];31(2):198-200. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1002/uog.5193>

14. Venetis C, Papadopoulos S, Campo R, Gordts S, Tarlatzis B, Grimbizis G. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reproductive biomedicine online*. [Internet]. 2014 [citado 18 diciembre 2023]; 29(6):665-683. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444500/>

15. Bruinsma F, Quinn M. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*. [Internet]. 2011 [citado 18 diciembre 2023];118(9):1031-1041. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02944.x>

16. Hamilton B, Martin J, Osterman M, Curtin S, Matthews T. Births: Final Data for 2014. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. [Internet]. 2015 [citado 18 diciembre 2023];64(12):1-64. Recuperado a partir de: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_12.pdf

17. Polakowski L, Akinbami L, Mendola P. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns. *Obstetrics and gynecology*. [Internet]. 2009 [citado 18 diciembre 2023];114(2Pt1):318-325. Recuperado a partir de: <https://europemc.org/article/med/19622993>

18. Zhong Y, Cahill A, Macones

- G, Zhu F, Odibo A. The association between prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *American journal of perinatology*. [Internet]. 2010 [citado 18 diciembre 2023];27(4):293-298. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241736>
19. Romero R, Dey S, Fisher S. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. [Internet]. 2014 [citado 18 diciembre 2023];345(6198):760-765. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191866/>
20. Watson H, Carter J, David A, Seed P, Shennan A. Full dilation cesarean section: a risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. [Internet]. 2017 [citado 18 diciembre 2023];96:1100-1105. Recuperado a partir de: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/aogs.13160>
21. García-Blanco A, Diago V, Serrano De La Cruz V, Hervás D, Cháfer-Pericás C, Vento M. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology*. [Internet]. 2017 [citado 18 diciembre 2023];83:19-24. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.021>
22. Greco E, Lange A, Ushakov F, Calvo J, Nicolaides K. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis*. [Internet]. 2011 [citado 18 diciembre 2023];31(1):84-89. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1002/pd.2640>
23. Carvajal J, Ralph C. *Manual de Obstetricia y Ginecología*. 8va Edición. [Internet]. Chile, 2017 [citado 18 diciembre 2023] Recuperado a partir de: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/04/Manual-Obstetricia-Ginecologia-2017.pdf>
24. Cáceres A, Guaypacha S. *Cervicometría como factor predictivo de amenaza de parto pretérmino* [trabajo final de grado en Internet]. [Riobamba]: Universidad Nacional de Chimborazo Facultad de ciencias de la salud carrera de medicina en Ecuador, 2020 [citado 18 diciembre 2023]. Recuperado a partir de: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/6804/1/TESES%20Guaypacha%20Guallo%20Shirley%20Priscila%20Y%20C%3%A1ceres%20Poma%20Aracely-MED.pdf>
25. Reyna E, Mejía J, Reyna N, Torres D, Rondón M, Oca D, et al. Longitud cervical o puntaje de bishop en la predicción de parto pretérmino inminente en pacientes sintomáticas. *Rev. chil. obstet. ginecol*. [Internet]. 2019 [citado 20 de diciembre de 2023];84(5):362-371. Recuperado a partir de: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262019000500362
26. Celik E, To M, Gajewska K, Smith G, Nicolaides K. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2008 [citado 20 de diciembre de 2023];31(5):549-554. Recuperado a partir de: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5333>
27. Koullali B, Oudijk M, Nijman T, Mol B, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. [Internet]. 2016 [citado 20 de diciembre 2023];21(2):80-88. Recuperado a partir de: [https://www.sfnmjournals.com/article/S1744-165X\(16\)00015-9/fulltext](https://www.sfnmjournals.com/article/S1744-165X(16)00015-9/fulltext)
28. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med*. [Internet]. 2019 [citado 20 diciembre 2023];24(1):27-

32. Recuperado a partir de: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(18\)30111-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(18)30111-2/fulltext)
29. Alexander S, Boulvain M, Ceysens G, Haelterman E, Zhang W. Repeat digital cervical assessment in pregnancy for identifying women at risk of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2010 [citado 20 diciembre 2023];(6)CD005940. Recuperado a partir de: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005940.pub2/full/es>
30. Baxter J, Adair C, Paidas M, Hoffman M, Kivel F, Cebrik D, et al. Assessment of a cervicometer compared to transvaginal ultrasound in identifying women with a short cervical length: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2016 [citado 20 diciembre de 2023];215(2):229.e1-7. Recuperado a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899904/>
31. Reyna E, Mejía J, Reyna N, Torres D, Rondón M, Briceño C. Índice de consistencia cervical o longitud cervical en la predicción de parto pretérmino inminente en pacientes sintomáticas. *Rev. chil. obstet. ginecol*. [Internet]. 2021 [citado 20 de diciembre de 2023];86(3):274-281. Recuperado a partir de: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262021000300274&script=sci_arttext
32. Baños N, Julià C, Migliorelli F, Pérez-Moreno A, Ríos J, Gratacos E, et al. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2018 [citado 20 de diciembre 2023];51:629-636. Recuperado a partir de: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17482>
33. Matos L, Reyes K, López G, Reyes M, Aguilar E, Pérez O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Sal Jal*. [Internet]. 2020 [citado 20 de diciembre de 2023];7(3):179-186. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2020/sj203h.pdf>
34. Kagan K, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2015 [citado 28 diciembre 2023];45(3):358-362. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1002/uog.14742>
35. Lima S, El Dib R, Kron M, Rago G, Molina A, Pilan C, et al. Is the risk of low birth weight or preterm labor greater when maternal stress is experienced during pregnancy? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLOS one*. [Internet]. 2018 [citado 28 diciembre 2023];13(7):e0200594. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200594>
36. Pusdekar Y, Patel A, Kurhe K, Bhargav S, Thorsten V, Garces, A. Tasas y factores de riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer en los sitios de la red mundial en seis países de ingresos bajos y medianos bajos. *Salud reproductiva*. [Internet]. 2020 [citado 28 diciembre 2023];17(3):187. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01029-z>
37. Crane, J. M., & Hutchens, D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2008 [citado 28 de diciembre de 2023];31(5):579-587. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1002/uog.5323>
38. Fonseca E, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides K, Fetal Medicine

Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *The New England journal of medicine*. [Internet]. 2007 [citado 28 de diciembre de 2023];357(5):462-469. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067815>

39. Van der Merwe J, Couck I, Russo F, Burgos-Artizzu X, Deprest J, Palacio M, et al. The Predictive Value of the Cervical Consistency Index to Predict Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Twin Pregnancies at the Second-Trimester Ultrasound Scan: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. (2020) 9(6):1784. [citado

28 de diciembre de 2023] Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.3390/jcm9061784>

40. Baños N, Julià C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacos E, et al. Mid-trimester cervical consistency index and cervical length to predict spontaneous preterm birth in a high-risk population. *AJP reports*. (2018) 8(1):e43-e50. [citado 28 de diciembre de 2023] Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5858952/>

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Beatriz Quijada
beatrizquijadan@gmail.com
Caracas. Venezuela



CERTEZA ECOGRÁFICA PARA DETERMINAR LA VÍA DEL NACIMIENTO EN EMBARAZADA CON CESÁREA ANTERIOR.

ECOGRAPHIC ASSERTING TO DETERMINE THE ROUTE OF BIRTH IN A PREGNANT WOMAN WITH A PREVIOUS CESAREA SECTION.

Dr. Julio Gonell 1,2
Dra. Jhoanne Muñoz 1
Dra. Zunilda Nuñez 1

Dr. Marino Perez 1,2
Dra. Adalbertha Arjona 1
Dr. Dalton Avila 1, 2

Fecha de recepción: Marzo 10, 2024
Fecha de aprobación: Marzo 21, 2024

Cómo citar este artículo:

Gonell J., Muñoz J., Nuñez Z., Perez M., Arjona A., Avila D. Certeza ecográfica para determinar la vía del nacimiento en embarazada con cesárea anterior. *Rev Latin Perinat* (2024) 27: 159

RESUMEN

Se reportan los hallazgos de un estudio prospectivo, longitudinal, seriado, que se realizó en el Servicio de Obstetricia y Medicina Materno Fetal del Hospital Regional Universitario “José María Cabral y Baez”, Santiago de los Caballeros, Rep. Dominicana. Se incluyeron 100 embarazadas con antecedente de una cesárea, quienes se encontraban entre 37 y 41 semanas de gestación. Al inicio del trabajo de parto espontáneo, en 66 de ellas se realizó ecosonografía transabdominal del segmento uterino, para conocer las características de la cicatriz y valorar la decisión de atender el nacimiento por vía vaginal. A las 34 pacientes restantes, no se les efectuó estudio ecosonográfico porque llegaron en trabajo de parto avanzado. La evaluación se efectuó según la Clasificación ecográfica FLAMP para valorar la cicatriz del segmento uterino en pacientes con una cesárea, en la que el nivel de certeza en lograr parto vaginal sin dehiscencia, ni rotura uterina, fue mayor al 90% en una serie de 800 casos: Grado I, imagen de cicatriz indemne en segmento uterino, con grosor igual o mayor a 3 mm.;

se procede al parto vaginal, igual que en una paciente sin antecedente de cesárea; Grado II, Imagen de cicatriz de segmento uterino, con presencia de uno de los siguientes signos: grosor menor a 3 mm., áreas de discontinuidad, zonas de abultamiento líquido; se debe interrumpir el embarazo por vía abdominal luego de corroborar madurez orgánica del feto; Grado III, Imagen de cicatriz del segmento uterino con solución de continuidad, zonas de abultamiento hemático, cobertura solo con peritoneo visceral; se debe limitar la actividad de la paciente, corroborar la madurez orgánica del feto, suministrar medicación uteroinhibidora e interrumpir el embarazo por vía abdominal. Los resultados de nuestra serie registran ninguna dehiscencia o rotura uterina. El parto con feto vivo y en presentación cefálica tuvo evolución normal y la cicatriz uterina corroborada clínicamente luego del alumbramiento se registró indemne en todas las pacientes. Siempre se aplicó analgesia peridural y se realizó vigilancia cardiotocográfica. Los recién nacidos tuvieron buena evolución y su peso promedio fue 3,200 gramos. Las

madres y neonatos tuvieron alta hospitalaria en excelente condición. Se recomienda la evaluación ecográfica en todas las pacientes con antecedente de una cesárea, para decidir la vía más adecuada de nacimiento.

PALABRAS CLAVE: Parto con cesárea previa; Signos ecográficos de cicatriz uterina.

ABSTRACT

The findings of a prospective, longitudinal study are reported. The series were carried out in the Obstetrics and Maternal Fetal Medicine Service of the “José Maria Cabral y Baez” Regional University Hospital, Santiago de los Caballeros, Dominican Republic. 100 pregnant women with a history of a cesarean section, who were between 37 and 41 weeks of gestation, were included.

Transabdominal ultrasound of the uterine segment was performed in 66 of them at the beginning of spontaneous labor, to determine the characteristics of the scar and evaluate the decision of vaginal deliver. The remaining 34 patients did not undergo an ultrasound study because they arrived in advanced labor. The evaluation was carried out according to the FLAMP ultrasound Classification to assess the scar of the uterine segment in patients with a cesarean section, in which the level of certainty in achieving vaginal delivery without dehiscence or uterine rupture was greater than 90% in a series of 800 cases: Grade I, image of an undamaged scar in the uterine segment, with a thickness equal to or greater than 3 mm. Vaginal delivery is performed, just as in a patient without cesarean section history; Grade II, Image of a uterine segment scar, with the presence of one of the following signs: thickness less than 3 mm, areas of discontinuity, areas of liquid bulge. Cesarean section must be performed after confirming

organic maturity of the fetus; Grade III, Image of uterine segment scar with one of the following signs: discontinuity areas, blood bulge zones, visceral peritoneum as the unique uterus cover; The patient's activity must be limited and cesarean section must be performed after the fetal organic maturity could be pharmacologically induced, uteroinhibitory medication must be administered. The results of our series show no uterine dehiscence or rupture. The delivery with a live fetus in cephalic presentation had a normal evolution and the uterine scar clinically corroborated after delivery was recorded undamaged in all patients. Epidural analgesia was always applied and cardiotocographic surveillance was performed. The newborns had a good evolution and their average weight was 3,200 grams. The mothers and neonates were discharged from the hospital in excellent condition. Ultrasound evaluation is recommended in all patients with a history of cesarean section, to decide the most appropriate route of birth.

KEYWORDS: Previous cesarean section. Birth with previous cesarean section; Ultrasound signs of uterine scar

INTRODUCCIÓN

El nacimiento por vía abdominal es actualmente la vía más frecuente para terminar el embarazo. Solo hace 60 años, esta decisión obstétrica era una excepción y su frecuencia en latinoamerica no superaba el 6%, mientras que en la década actual se llega al 45% en las instituciones públicas y a mas del 80% en la práctica privada. (3, 5,6,20)

Los diagnósticos mas comunes para justificar esta cirugía, son: antecedente de cesárea (65%); solicitud de la paciente (24%); otros (11%). La cesárea de repetición es el componente mas importante de este

imparable aumento de nacimientos por la vía abdominal, ubicándose en la posición líder de todos los casos en que se practica esta cirugía. (1,4,9,10,12,13,14).

Sin duda, el cambiar la vía del nacimiento hacia la ruta abdominal, no ha sido una decisión de beneficio para la población. Son cada vez mas abundantes los reportes (1,3, 5,6,9,12, 17,20). que revelan grandes series de mujeres con antecedente de operación cesárea, en las que se incrementan hasta 10 veces los índices de morbilidad materna y 3 veces la insuficiencia respiratoria y los procesos inmunológicos del recién nacido. (7,9). A estas referencias, se suman las afirmaciones en dos metaanálisis (15,22), que registran la practica anual de 60.000 cesáreas innecesarias en nuestra región latinoamericana, lo que representa \$425'000.000 dolares que se invierten cada año, en un evento que con frecuencia es previsible y evitable, pero que ha crecido imparablemente en los últimos 40 años.

En los reportes efectuados por Avila (1,3,5,6) desde 1981, se registran los resultados obtenidos al aplicar un protocolo en el que se procede a trabajo de parto, a todas las pacientes con antecedente de una cesárea cuya evaluación ecográfica del segmento uterino al inicio de la etapa de pródromos de parto, no registre fallas en el área de cicatrización, valoradas según la clasificación diseñada por el mismo autor y adoptada por la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal (FLAMP) (3). No se reportan casos de dehiscencia, ni de ruptura uterina durante el trabajo de parto, en los cerca de 800 casos de gradación 1, compatible con cicatrización sin defectos en el segmento uterino, aún cuando se utilizó conducción con oxitocina al requerir regularizar la actividad uterina durante el

trabajo de parto. Con este antecedente, se realizó la aplicación del mismo protocolo de ecografía transabdominal para evaluar la cicatriz uterina al inicio del trabajo de parto y conocer la experiencia en embarazadas dominicanas con una cesárea previa.

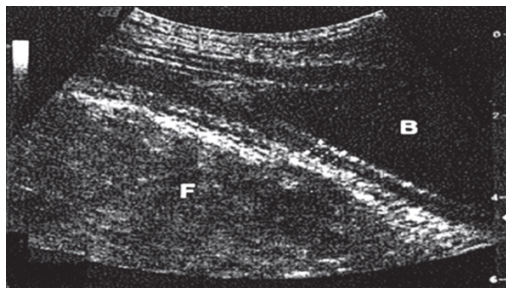
MATERIAL Y METODOS

En el Servicio de Obstetricia y Medicina Materno Fetal del Hospital Regional Universitario “José Maria Cabral y Baez”, Santiago de los Caballeros, Rep. Dominicana, entre 2013 a 2017 se realizó un estudio prospectivo, seriado, en el que se incluyeron 100 embarazadas a término, con antecedente de una operación cesárea segmentaria transversal, sin establecer diferencia por el período intergenésico. Se registró que no hubiere otro dato médico o ginecológico de importancia. Se dio a conocer el Consentimiento Informado, el cual fue aceptado y firmado por todas las embarazadas. El finalizar el evento obstétrico se realizó encuesta a las participantes, preguntando acerca de su preferencia respecto a la vía de nacimiento.

Las pacientes se admitieron al inicio del trabajo de parto, con membranas integras y feto en presentación cefálica, encajada, luego de realizar a su ingreso, ecografía obstétrica transabdominal con equipo bidimensional por medico de guardia, registrando que las características de la cicatriz uterina sean del tipo referido en la imagen 1 según la clasificación de la FLAMP (3): Grado I, imagen de cicatriz indemne en segmento uterino, con grosor igual o mayor a 3 mm.; se procede al parto vaginal, igual que en una paciente sin antecedente de cesárea; Grado II, Imagen de cicatriz de segmento uterino, con presencia de uno de los siguientes signos: grosor menor a 3 mm., áreas de discontinuidad, zonas de abultamiento

líquido; se debe interrumpir el embarazo por vía abdominal luego de corroborar madurez orgánica del feto; Grado III, Imagen de cicatriz del segmento uterino con solución de continuidad, zonas de abultamiento hemático, cobertura solo con peritoneo visceral; se debe limitar la actividad de la paciente, corroborar la madurez orgánica del feto, suministrar medicación uteroinhibidora e interrumpir el embarazo por vía abdominal.

Se procedió a la vigilancia del trabajo de parto. La analgesia que se aplicó fue bloqueo peridural continuo con lidocaína al 2% sin epinefrina. La decisión de interrumpir el embarazo mediante operación cesárea fue siempre por causa obstétrica y se determinó por el médico especialista. No se observó dehiscencia o rotura uterina. La atención del parto se efectuó sin permitir pujos prolongados, ni maniobra de Kristeller. Se realizó revisión manual de la cicatriz uterina durante la extracción de la placenta. La evaluación estadística se hizo aplicando la prueba de chi cuadrada para variables cualitativas, Análisis univariado para cada rubro, presentando para las variables continuas, la media, desvío estándar, Índice de Correlación, Riesgo Relativo y Odds ratio. Se presentaron frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron estudios bivariados y de likelihood ratio en comparación de las variables. (Imagen I).



IMÁGEN I

GRADO 1, SEGMENTO UTERINO CON BUENA CICATRIZACION AL INICIO DEL TRABAJO DE PARTO, EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE CESAREA

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 100 pacientes entre 37 y 41 semanas de gestación, con antecedente de 1 cesárea, segmentarea transversal. A 66 pacientes se les realizó ecografía de segment uterino al inicio de trabajo de parto. A 34 pacientes no se les realizó la ecografía, por haber llegado en trabajo de parto avanzado. Siempre se efectuó control de trabajo de parto por un médico residente materno fetal. La frecuencia de operación cesárea se registra en el 23%. La incidencia de dehiscencia de la cicatriz uterina fue nula, lo cual se corroboró al evaluar clínicamente durante la revisión uterina manual, luego del alumbramiento. La pérdida de sangre fue entre 250 a 400 ml. El estado de los recién nacidos se registró sin inconvenientes, con valoración de Apgar 8 al minuto y 9 a los 5 minutos de vida. Las pacientes tuvieron alta hospitalaria a las 36 hs de puerperio. Todas las mujeres participantes, afirmaron su satisfacción en haber seleccionado la vía vaginal de nacimiento.

Para el procesamiento estadístico se construyeron tablas de contingencia y los puntos de corte se establecieron mediante prueba de ajuste y consistencia para variables cualitativas independientes: chi cuadrada ($X^2=3.3$; $X^2=0.5$; $X^2=1.3$); Odds Ratio 0.96; Cálculo del riesgo relativo ($RR= 1.56$; $1.3-1.6$; $RR= 1.5$; $0.7-3$; $RR= 1.6$; $1.1-2$ 3). El nivel de significación fue con un intervalo de confianza del 95%, para demostrar la asociación de las variables ($p=0,01$). Las variables independientes alcanzaron un

valor de $p < 0.05$ en relación a las variables dependientes; RR (1.18). Likelihood ratio (2.34) se determinó con un $\alpha = 0.05$

DISCUSION

En América Latina hay 11 millones de nacimientos anuales, que incluyen a 50% de resoluciones por vía abdominal. La incidencia de esta cirugía se incrementa de manera permanente, registrando 2 millones de cesáreas adicionales cada año, que corresponden a 4.500 millones de dólares de inversión en cesáreas no requeridas. (11,17,18). La morbilidad obstétrica va en aumento según el número de nacimientos quirúrgicos, debido al incremento de anomalías placentarias, ya que la placenta previa y el acretismo placentario elevan su incidencia con cada embarazo subsecuente. (2,6,8, 21,22).

La indicación de operación cesárea por solicitud materna, ha aumentado inversamente proporcional a la decisión de atender el trabajo de parto, llegando al 24% de todas las indicaciones de esta cirugía. Cuando se implementan procedimientos que modifican los protocolos de la asistencia del parto en mujeres con cesárea previa, como es la identificación de la cicatriz uterina por ecografía al inicio del trabajo de parto y también, se dispone de técnicas de control del dolor obstétrico durante el trabajo de parto, desaparecen más del 80% de las indicaciones actuales de la operación cesárea. (15,16,19,21).

Becherano (8) en un interesante cuestionamiento al incremento de la operación cesárea expone la necesidad de dar un giro de timón en la formación actual de la enseñanza en la atención del parto y el beneficio de incorporar a la Obstetricia (Matrona o Partera) en el equipo perinatal,

como participante no quirúrgico, con especial formación en la resolución del nacimiento por vía vaginal.

Es evidente, que se está atravesando una época de enorme avance tecnológico y de ágil resolución de procedimientos tradicionales, sin embargo, la vía del nacimiento requiere de un cambio que regule y reoriente las tendencias actuales de incremento de la operación cesárea, ya que es evidente que el costo en el crecimiento de la morbilidad materna y perinatal, está dejando huellas negativas a causa del proceso de atención obstétrica.

CONCLUSIONES

- 1.- Incrementar la práctica y la técnica de la atención del parto en los Cursos de Especialización de Obstetricia y Ginecología;
- 2.- Protocolizar la atención del trabajo de parto en pacientes con cesárea previa, estableciendo el requerimiento de efectuar estudio ecográfico de la cicatriz uterina previo al procedimiento obstétrico;
- 3.- Sistematizar la aplicación de un método de control del dolor del trabajo de parto, incorporando procedimientos ágiles y de bajo costo, aplicables por el mismo operador;
- 4.- Auspiciar la formación de Obstetrices (Matronas/Parteras) universitarias, cuya experticia se basa en la atención del embarazo y el parto y que por su propia naturaleza no quirúrgica, propician una disminución muy importante de los índices de operación cesárea.

BIBLIOGRAFIA

1. Avila D., Torres J., Martinez N.: Incremento de la operación cesárea en los últimos 20 años. Rev Ecuat Med Perinat. (1981) 1: 55

2. Avila D., Martinez N., Miranda C.: Manejo actual del parto con cesrea previa. *Rev Ecuat Med Perinat.* (1982) 2: 43
3. Avila D, Garrido J, Gomez G, Karchmer S. et al. Predictores ecográficos para la decisión del parto en pacientes con cesárea previa. *Rev. Latin. Perinat.* (2013) 16 : 87-90
4. Avila D., Polit M., Macias G., Avila Stagg F.: Manejo del dolor del trabajo de parto mediante hipnosis. *Rev. Latin. Perinat.* (2014) 17: 122-125
5. Avila D., Garrido J.A., Avila Stagg F., Karchmer S. Procedimientos actuales para disminuir la epidemia de cesáreas. En: Avila D., Karchmer S., Sabatino H. Parto Humanizado. Estrategias emergentes para volver al nacimiento natural. ECUASALUD. I Edición. Guayaquil. (2016) pag 183
6. Avila D., Garrido J.A., Avila F., Karchmer S. Trascendencia de la atención profesional en la decisión de la via del nacimiento. En: Avila D., Karchmer S., Sabatino H. Parto Humanizado. Estrategias emergentes para volver al nacimiento natural. ECUASALUD. I Edición. Guayaquil. (2016) pag 186
7. Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* (2011)118:29–38.
8. Becherano M.: Estrategias para volver a la via natural del nacimiento. *Rev Latin Perinat.* (1984) 17: 108-121
9. Chhabra S., Arora G.: Delivery in women with previous cesarean section. *J. Obstet. Gynecol India* (2006) 56: 304
10. Dodd J., Crowther C, Vaginal birth after cesarean versus repeated cesarean for women with a single prior cesarean birth. *Austr New Zealand J. Obstet Gynecol.* (2004) 44: 387
11. Gyamfi C., Juhasz G, Gyamfi P.: Increased success of trial of labor after previous primary cesarean section. *Obstet Gynecol* (2004) 104:715
12. Kozhimannil KB, Law MR, Virnig BA. Cesarean delivery rates vary tenfold among US hospitals; reducing variation may address quality and cost issues. *Health Affairs* (2013)32:527–35
13. Mathews TG., Crowley P., Chong A.: Rising cesarean section rates: A case to concern. *Br J Obstet Gynecol.* (2003) 110:346
14. Mode of term singleton breech delivery. ACOG Committee Opinion No. 340. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* (2006)108:235–7
15. Mozurkewich EL, Hutton EK.: Elective repeated cesarean delivery versus trial of labor: a metaanalysis of the literature. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* (2000) 183:1187
16. Paleari L, Gibbons L, Chacón S, Ramil V, Belizán JM. Tasa de cesáreas en dos hospitales privados con normativas diferentes: abierto y cerrado. *Ginecol Obstet Mex* (2012)80:263-269
17. Rageth J., Juzi C.: Grossenbacher H.: Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. *Obstet.Gynecol.* (1999) 93:332
18. Shah SR., Prasad P.: Outcome of labor in previous lower segment cesarean section cases. *Asian J Obstet Gynecol Pract.* (2006) 10:7-12
19. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* (2006)107:1226–32
20. Vaginal birth after previous cesarean delivery. Practice Bulletin No.115. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* (2010) 111:323-329

21. Vardhan S., Behera RC., Sandhu GS.: Vaginal birth after cesarean delivery. J. Obstet. Gynec. India. (2006) 56:320

22. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N y cols. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin América. Lancet (2006) 367: 1819-1829

Direccion de los Autores

Dr. Julio Gonell Morell

jggonell@clinicaunionmedica.com

Santiago. Rep. Dominicana



ESTADO ACTUAL Y PERFIL DEL SÍNDROME DE HELLP CURRENT STATUS AND PROFILE OF HELLP SYNDROME

Dr. Eugenio Calderón 1

Fecha de recepción: Marzo 15, 2024

Fecha de aprobación: Abril 8, 2024

Cómo citar este artículo:

Calderón R., Estado actual y perfil del síndrome de HELLP. Rev Latin Perinat (2024) 27: 167

RESUMEN

El síndrome HELLP es un trastorno relacionada a la preeclampsia, que se asocia al desprendimiento prematuro de placenta, asfixia intrauterina y prematuridad. Cerca del 60% de los fetos mueren dentro del útero, el 30% muestran signos de restricción del crecimiento. La mortalidad perinatal es de 70%. El 50% de las pacientes presentan entre tres y cuatro factores de riesgo para el desarrollo de Síndrome HELLP. Es imprescindible mejorar la atención prenatal, definir estrategias relacionadas con la identificación precoz de factores de riesgo para adoptar medidas profilácticas y terapéuticas, para disminuir la morbilidad materna, especialmente en la adolescente y en la gran multipara. El pronóstico del embarazo complicado con el síndrome de HELLP depende del diagnóstico temprano y el esquema de tratamiento apropiado.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de HELLP. Mortalidad materna. Mortalidad perinatal.

ABSTRACT

HELLP syndrome is a disorder related to preeclampsia, which is associated with premature placental abruption, intrauterine asphyxia and prematurity. About 60% of fetuses die in utero, 30% show signs of growth restriction. Perinatal mortality is 70%. 50% of patients have between three and four risk factors for the development of HELLP Syndrome. It is essential to improve prenatal care, define strategies related to the early identification of risk factors to adopt prophylactic and therapeutic measures, to reduce maternal morbidity and mortality, especially in adolescents and in large multipara. Pregnancy prognosis complicated by HELLP syndrome depends on early diagnosis and appropriate treatment regimen.

KEYWORDS: HELLP syndrome. Maternal mortality. Perinatal mortality.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva afecta al 15% de todos los embarazos y contribuye en forma sustancial a la morbilidad materna

y perinatal, principalmente en la forma de preeclampsia y eclampsia; sin embargo, la presentación puede ser muy diversa. Una variante grave de la preeclampsia es el síndrome de HELLP, que es un desorden multisistémico que complica el embarazo y tiene pobre pronóstico. El acrónimo es hemólisis (H), enzimas hepáticas elevadas (EL) y trombocitopenia (LP) (1). Ocurre en 0,95% de todos los embarazos y es más frecuente en las multíparas blancas.

En el 90% de los casos el síndrome es diagnosticado antes del parto; 5% antes de las 27 semanas de gestación; 60% entre las semanas 27 y 37; 25% después de las 37 semanas (2). En 30% de los casos el diagnóstico es en puerperio. En embarazos complicados con preeclampsia severa o eclampsia, el 15% desarrollan síndrome de HELLP en diversas gradaciones (3, 4).

El riesgo de recurrencia en el embarazo siguiente es en el 20% (5). La preeclampsia severa, el síndrome urémico hemolítico, la púrpura trombocitopenica trombótica, el lupus eritematoso sistémico y el hígado graso agudo del embarazo producen manifestaciones clínicas y modificaciones en los exámenes de laboratorio similares al síndrome de HELLP (6).

DIAGNÓSTICO

Las pacientes que desarrollan síndrome de HELLP tienden a ser mayores y multíparas, con promedio de edad 25 años, lo que establece diferencia cuando se compara con las mujeres que desarrollan preeclampsia severa y eclampsia, cuya edad promedio es 19 años. El inicio del trastorno ocurre en el último trimestre del embarazo en 70% de los casos e inmediatamente después del parto en el resto. (7).

En un estudio realizado en 61 pacientes con síndrome de HELLP, la eclampsia estaba presente en 52% de los casos y se correlacionó la cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones visuales y dolor epigástrico con un pronóstico materno adverso (8). Algunas mujeres presentan sintomatología similar a la gripe, quejándose solo de cefalea y alteraciones visuales. La mayoría manifiesta un pródromo de varios días antes de buscar asistencia médica. En algunos casos, se registra hemorragia gastrointestinal. El examen físico revela dolor en el cuadrante abdominal superior derecho, con significativa ganancia de peso y edema generalizado. La hipertensión arterial severa no está siempre presente. Debido a que el diagnóstico temprano es crucial, las embarazadas con estos síntomas deben ser sometidas a evaluaciones paraclínicas para confirmar el diagnóstico.

La deshidrogenasa láctica (DL) y la bilirrubina también están incluidas como marcadores adicionales de severidad de la hemólisis. Los pacientes que presentan valores elevados de DL tienen también extendidos de sangre periférica anormales. La morfología de los hematíes dañados incluye equinocitos, esquizocitos y esféricitos. Las concentraciones de DL alcanzan su pico en el segundo día del posparto. Se ha demostrado una relación inversa entre el incremento del conteo de plaquetas y la disminución de los niveles de DL. Las concentraciones de aspartato-aminotransferasa alcanzan su pico cerca del momento del parto y regresan a las concentraciones normales antes que lo haga la DL (9, 10).

La ganancia de peso y el edema son hallazgos físicos usuales, que se han encontrado en más del 50% de los casos (10). La presión arterial esta elevada en un rango

marcado (presión arterial sistólica mayor de 160 mm de Hg y diastólica mayor de 110 mm de Hg) en dos tercios de las pacientes con síndrome de HELLP; sin embargo, se encuentra en 15% de las pacientes presión arterial diastólica menor de 90 mm de Hg. La proteinuria está presente en el 85% de las pacientes, con proteinuria mínima en 9% de los casos y ausencia de esta en 6% (11).

Puede ser evidente una asociación con diabetes insípida (12) o con síndrome anti-fosfolípidos (13). En mujeres con antecedentes de aparición temprana de preeclampsia (antes de las 34 semanas) se debe investigar la presencia de síndrome anti-fosfolípidos (14). En presencia de esta asociación, la mortalidad materna y fetal aumenta por encima del 50% (15). Las pacientes con formas atípicas de preeclampsia o síndrome de HELLP deben ser estudiadas en busca de anticuerpos anti-fosfolípidos (16).

La identificación de factores de riesgo de morbilidad significativa en las pacientes con síndrome de HELLP incluyen: náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Los exámenes clínicos que indican una posibilidad mayor del 75% de desarrollar importantes complicaciones maternas incluyen: deshidrogenasa láctica > 1400 UI/L, transaminasas > 125 UI/L y concentraciones de ácido úrico > 7,8 mg/dl (10, 17). La ganancia excesiva de peso puede observarse cuando la presión arterial sistólica supera los 140 mm de Hg pero la presión arterial sistólica es menos de 90 mm de Hg. La ausencia de hipertensión diastólica puede ser mal interpretada como un signo para descartar el diagnóstico de posible preeclampsia con síndrome de HELLP. Los hallazgos oftalmológicos pueden ir desde problemas oculares menores hasta la ceguera cortical,

desprendimiento de la retina y hemorragia del vítreo. En las pacientes con hipertensión, el dolor epigástrico y la hemólisis junto con la presencia de alteraciones oculares pueden ayudar en el diagnóstico de síndrome (18).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe considerar en el diagnóstico diferencial, las enfermedades hepáticas, los trastornos gastrointestinales y los desórdenes hematológicos y renales. Un diagnóstico diferencial difícil es con hígado graso agudo del embarazo, el cual también ocurre en pacientes multíparas después de las 30 semanas. Tiene manifestaciones similares al síndrome de HELLP (citólisis y trombocitopenia), pero la hipoglucemia y la prolongación del tiempo de protrombina están presentes y la evolución es hacia la insuficiencia hepática aguda. Los aspectos fisiopatológicos son la esteatosis macrovascular, pero la punción hepática es poco utilizada debido a los defectos en la coagulación (19).

Se debe revisar los fármacos que usan las pacientes ya que algunos de ellos pueden producir lesión hepática. La hepatitis puede ser causada por nitrofurantoina, sulfonamidas, isoniazid, metildopa, fenitoína o propiltiuracilo. La colestasis que puede observarse en pacientes que consumen fármacos como clorpromazina, sulfonamidas o estolato de eritomicina. El lupus inducido por medicamento puede ser causado por fármacos antihipertensivos (metildopa, hidralacina, labetalol), antibióticos (sulfonamidas, nitrofurantoina, penicilina) y agentes anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) (20).

CLASIFICACIONES

Existen dos clasificaciones que son comúnmente utilizadas (1,2). El sistema

de clasificación de Tennesse (1) que está basado en la determinación de los siguientes parámetros: aspartato-aminotransferasa mayor de 70 UI/L, deshidrogenasa láctica mayor de 600 UI/L y conteo de plaquetas menor de 100,000 x mm³. Existen dos formas de la alteración: síndrome de HELLP completo (todos los elementos están presentes); parcial (uno o dos elementos presentes).

Aproximadamente la mitad de las pacientes con diagnóstico de síndrome de HELLP no presentan las manifestaciones de laboratorio completas. En los casos de síndrome de HELLP parcial, la tendencia es a presentar una menor morbilidad materna. La clasificación de Mississippi (2) se basa sobre el conteo de plaquetas: Clase I (menos de 150.000 plaquetas x mm³), clase II (menos de 100.000 plaquetas x mm³) y clase III (menos de 50.000 plaquetas x mm³).

INMUNOLOGÍA DEL SÍNDROME DE HELLP

La preeclampsia ha sido considerada como el resultado de alteraciones en el proceso inmunológico. Los estudios que apoyan esta teoría (7,9,13) se basan en un incremento en la incidencia en las primigestas, el incremento en el riesgo en embarazos con aumento del volumen del tejido trofoblástico, embarazos con una nueva pareja, uso previo de anticonceptivos de barrera y embarazo posterior a la donación de oocitos.

Debido a que el síndrome de HELLP parece ser una forma atípica de la preeclampsia, este también podría ser el resultado de una alteración de la inmunidad. Se ha demostrado el incremento en el plasma de las pacientes con preeclampsia / síndrome de HELLP de los niveles de anafilotoxinas, C3a y C5A comparado con los controles.

La disminución de la actividad de las células T y B y la alteración de los monocitos para manipular los patógenos intracelulares han sido reportadas en embarazos complicados con síndrome de HELLP (11). Esta disfunción inmune antecede de 7 a 14 días al diagnóstico de laboratorio del síndrome.

Otra evidencia de una posible causa inmune del síndrome de HELLP es el hallazgo de anticuerpos antiplaquetarios en un pequeño número de pacientes, la observación de destrucción periférica de las plaquetas y la posibilidad de una transferencia pasiva hacia el feto. La trombocitopenia fetal y la anemia hemolítica microangiopática que se presentan en las pacientes con síndrome de HELLP son muy similares a la observada en otras enfermedades autoinmunes. El síndrome de HELLP puede ser un proceso inflamatorio entre la leucocitosis y la severidad de la enfermedad hipertensiva.

PATOGENÉESIS

La patogénesis del síndrome de HELLP aún es desconocida. Las lesiones fisiopatológicas en la preeclampsia involucran la deficiente remodelación de la vascularización materna por el trofoblasto placentario, hecho que ocurre en la fase temprana del embarazo. Debido a que la invasión trofoblástica produce invariablemente el contacto del feto con las células del sistema materno inmunocompetente, la interacción feto-materna durante el embarazo es crucial para el pronóstico. En el tercer trimestre del embarazo, existe una marcada activación de los leucocitos maternos en la sangre periférica. Las concentraciones de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) solubles producidos por el feto se unen a las células inmunocompetentes activadas, y son la fuente de la intensa respuesta inmune materna hacia el feto.

Debido a que las moléculas de los antígenos HLA solubles son capaces de inducir la apoptosis celular, aún concentraciones muy pequeñas pueden ser importantes para la regulación y el balance del sistema inmune materno durante el embarazo (17). En el síndrome de HELLP, se encuentran altas concentraciones de antígenos HLA solubles. El síndrome puede ser considerado un rechazo agudo al aloinjerto que corresponde el feto. Más aún, la determinación de las concentraciones de los antígenos HLA solubles puede ser útil para la identificación de las pacientes con preeclampsia inicial y de las que se hallan en riesgo de desarrollar síndrome de HELLP (7). Se ha encontrado disminución en la función de los linfocitos T y B, al igual que en la función de los monocitos y esto precede dos semanas al diagnóstico de laboratorio del síndrome de HELLP (17).

La patogénesis de la afección hepática del síndrome de HELLP es desconocida. Una cadena compleja de eventos se inicia en el hígado por los depósitos intravasculares de fibrina con obstrucción sinusoidal asociada con hipovolemia, lo cual se demuestra por la disminución del flujo sanguíneo hepático en la evaluación Doppler en pacientes con preeclampsia que posteriormente desarrollan el síndrome (4). La isquemia hepática causa infartos, hematomas sub-capsulares y hemorragia intraparenquimatosa, las cuales pueden producir ruptura hepática y muerte (5). La acumulación de grasa macrovesicular en el hígado es una de las diferencias con el hígado graso del embarazo. Los hematomas se observan más frecuentemente en el lóbulo hepático derecho (75%) (6). La ruptura de la capsula hepática es una complicación rara pero severa y está asociada con hemoperitoneo

los casos, ya que el 30% de las pacientes presentan alteraciones en los 2 días siguientes del parto (de pocas horas hasta 6 días) (10). Sesenta y nueve por ciento de estas pacientes en el periodo posparto tienen un diagnóstico preparto de preeclampsia. El síndrome de HELLP por sí mismo no es una indicación de cesárea y el parto se puede inducir si la paciente tiene más de 32 semanas. Antes de las 30 semanas se puede anticipar un trabajo de parto prolongado y se debe considerar la cesárea. Los agentes de maduración cervical pueden ser útiles si las pacientes tienen un cuello no favorable. Se debe evitar la administración inadvertida de líquidos para prevenir la sobrecarga de volumen. Se deben tener precauciones para mantener el conteo de plaquetas por encima de 20.000 x mm³ si se planea un parto vaginal (20).

Durante el puerperio, las pacientes necesitan observación estricta en las 48 horas siguientes al parto. Los parámetros hematológicos deben comenzar a normalizarse en este momento. Se debe esperar un retorno masivo de líquidos que se han acumulado en el intersticio durante el embarazo. Las pacientes deben ser cuidadosamente monitorizadas para evitar edema pulmonar, disfunción hepática o renal.

Existe mejoría de los parámetros de laboratorio inmediatamente después del parto, lo cual se manifiesta por incremento de la diuresis y disminución de la presión arterial después de la administración de corticosteroides. En un estudio (4) se registra recuperación más rápida, medida por la corrección de la trombocitopenia y las concentraciones de deshidrogenasa láctica.

CONDUCTA OBSTÉTRICA

El parto no produce la curación en todos

La inducción del parto es la única terapia específica de la preeclampsia y del síndrome

de HELLP. En las embarazadas con edades gestacionales mayores de 34 semanas se recomienda la inducción inmediata del parto. Varias complicaciones maternas son más frecuentes cuando la inducción del parto se retrasa por más de 12 horas (17). En edades gestacionales de 24 a 34 semanas, se recomienda el uso de corticosteroides para acelerar la madurez pulmonar fetal y para disminuir el riesgo de enterocolitis hemorrágica necrotizante y hemorragia intraventricular.

Si no existen complicaciones obstétricas, se prefiere el parto vaginal. La cesárea es conveniente en 60% de los casos. El tipo de anestesia usado depende del estado de coagulación de la paciente y del juicio del anesthesiólogo. La anestesia regional está contraindicada si se presenta coagulopatía. El dolor del parto puede ser controlado con el uso de narcóticos intravenosos. El bloqueo pudiendo debe evitarse en presencia de coagulopatía (5). Se debe utilizar la anestesia peridural cuando el conteo de plaquetas es mayor de 100.000 x mm³, sin presencia de desórdenes de la coagulación y con tiempo de coagulación normales (9).

TRATAMIENTO

El manejo de las pacientes con preeclampsia y síndrome de HELLP es controversial. La mayoría de las modalidades terapéuticas son similares a los utilizados en la preeclampsia severa. Se debe tener disponible la posibilidad de diálisis y soporte ventilatorio en los casos severos y se debe contar con expansores plasmáticos, agentes anti-trombóticos, heparina, antitrombina, aspirina a bajas dosis, agentes inmunosupresores, esteroides y plasma fresco.

Para hacer el tratamiento del síndrome de HELLP, el médico debe considerar el

diagnóstico. Este puede ser el paso más difícil debido a que el cuadro clínico de la paciente quizá no sugiere la presencia de la preeclampsia, sino una enfermedad no específica. Una vez que existe la sospecha del síndrome de HELLP, se deben realizar las pruebas de laboratorio. En la fase temprana del síndrome de HELLP solo se puede observar un pequeño incremento en la deshidrogenasa láctica y las transaminasas y una ligera trombocitopenia (clase 3). Aunque el síndrome de HELLP es una variante severa de la preeclampsia, el diagnóstico puede ser incierto en las pacientes con hipertensión y proteinuria hasta que el conteo de plaquetas disminuya más allá de 100.000 plaquetas x mm³ y las concentraciones de deshidrogenasa láctica aumenten por encima de 600 UI (13, 19).

La severidad de la preeclampsia se diagnostica sobre la base del aumento de la presión arterial, de la proteinuria y del ácido úrico. Excepto por este último, estos parámetros no son útiles en el síndrome de HELLP tanto para hacer el diagnóstico como para establecer la severidad de la variante atípica de la preeclampsia severa. Las pacientes con evidencia de preeclampsia, dolor en el cuadrante abdominal superior derecho y náuseas deben ser evaluadas para descartar síndrome de HELLP. El diagnóstico a tiempo facilita una mejor resultante materna y perinatal (13,19).

El estado y la maduración cervical son consideraciones importantes cuando se determina la posibilidad del parto vaginal en las pacientes con síndrome de HELLP. Algunos investigadores reportan tasas de éxito de solo 22% en las pacientes en las diferentes edades gestacionales cuando la escala de Bishop es de 2 o menos, pero es exitoso en el 45% de las pacientes con escala de Bishop mayor de 2 (10).

El riesgo primario del feto con síndrome de HELLP es la prematuridad. La resultante perinatal de los niños pretérmino nacidos de madres con el síndrome es similar a la resultante de los recién nacidos pretérmino de edades gestacionales similares de madres con preeclampsia / eclampsia sin síndrome de HELLP. La administración de corticosteroides a la madre debe ser realizada tan pronto como sea posible para potenciar la madurez pulmonar fetal y disminuir el riesgo de enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular en embarazos entre 24 y 34 semanas (3). La incidencia de recién nacidos pequeños para su edad gestacional es de 39%, la asfixia perinatal ocurre en 5,6% y los recién nacidos de muy bajo peso tienen una mayor frecuencia de leucopenia (21%), neutropenia (33%) y trombocitopenia (33%). Además, los hemogramas fetales demuestran incremento en la masa de hematíes y anisocitosis (8).

Debido a la asociación entre el bajo conteo de plaquetas y el incremento en el riesgo de hemorragia intraventricular en el feto, se recomienda la determinación rutinaria temprana del conteo de plaquetas neonatales en los recién nacidos de madres con síndrome de HELLP. La disminución de la presión arterial y el incremento de la necesidad de uso de ventilación asistida en los recién nacidos de madres con síndrome de HELLP demuestran la necesidad de tratar a estos niños con un incremento en el riesgo complicaciones cardiopulmonares post-natales. Parece que la inestabilidad respiratoria y cardiovascular y la restricción del crecimiento intrauterino se exacerbaban aún más en aquellos embarazos menores de 32 semanas (9).

Las pacientes con síndrome de HELLP y disminución del volumen sanguíneo con

pérdidas significativas de sangre, tienen aumento en el riesgo de insuficiencia renal aguda, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria. El reemplazo rápido y oportuno del volumen intravascular con sangre y derivados es necesario para evitar el compromiso glomerular y alveolar. Los líquidos deben ser monitorizados, con vigilancia rigurosa de las ingesta y excretas. El monitoreo central y la intubación de las vías aéreas pueden ser necesarias en algunas pacientes. En las pacientes con enfermedad sistémica multiorgánica, el recambio de plasma puede considerarse para facilitar la resolución del proceso patológico de la enfermedad (4).

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

En una serie de 442 embarazos complicados con síndrome de HELLP, se reportó la presencia de edema pulmonar en 6%, y hematoma hepático y desprendimiento de retina en 0,9% (7). La mortalidad materna fue de 1,1%. La insuficiencia renal aguda, definida como oliguria o anuria y elevación de la creatinina, se observó en 7,4% de las pacientes (65). El síndrome de HELLP aumenta el riesgo de las pacientes de desarrollar eclampsia pre y post-parto (6).

La hemorragia cerebral es la complicación más severa y es fatal en 65% de las pacientes. El incremento súbito de la presión arterial diastólica por encima de 120 mm de Hg incrementa el riesgo de complicaciones fatales como la encefalopatía hipertensiva, arritmias ventriculares y coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones cerebrales son raras y particularmente severas. La ecografía Doppler transcranial muestra cambios vasculares cerebrales similares al vasoespasma. Se observa un incremento en el flujo sanguíneo cerebral (12).

Las complicaciones renales ocurren en la microvascularización (trombosis vascular, oclusión de la luz de la arteriola renal e hipoperfusión). El síndrome de HELLP podría causar tanto necrosis tubular (potencialmente reversible) como necrosis cortical (en la mayoría de los casos produciendo secuelas). La isquemia cortical puede generar hipotensión arterial y la trombosis microangiopática puede causar alteraciones renales. La insuficiencia renal en el síndrome de HELLP puede ser debida a las alteraciones de la coagulación, hemorragia y choque. Su incidencia es cercana a 8% (7).

Las complicaciones hepáticas incluyen infartos, hemorragia y hematomas. La ruptura hepática ocurre en 1 de 40.000 a 250.000 casos. Debido a la presencia de hemorragia hepática y hematoma subcapular, los traumas menores (vómitos, transporte del paciente, contracciones uterinas efectivas, convulsiones) pueden inducir la ruptura hepática. La ruptura de la capsula de Glisson ocurre en el borde hepático inferior, causando dolor epigástrico repentino, anemia e hipotensión. La ecografía y la paracentesis son las pruebas diagnósticas útiles para el diagnóstico de la hemorragia intraperitoneal. La tasa de mortalidad materna es del 86% y la mortalidad perinatal puede alcanzar el 80% (18).

Las imágenes del hígado son importantes para la evaluación de la hemorragia subcapular o intraparenquimatosa y la ruptura hepática. En las embarazadas, el ultrasonido y la resonancia magnética son preferidas por la ausencia de radiaciones ionizantes. La tomografía es el método de elección durante el post-parto (17). La ecografía transabdominal demuestra la presencia de hematomas intrahepáticos como estructuras hipoeogénicas. La tomografía y

la resonancia magnética pueden detectar la presencia de hemoperitoneo, hematoma intrahepático y una interfase irregular entre el parénquima hepático normal y el hematoma intrahepático correspondiente al sitio de ruptura de la capsula. La arteriografía hepática, un procedimiento invasivo, puede establecer el sitio de la hemorragia y solo debe ser realizado antes de la embolización arterial.

Se debe evitar la exploración y la manipulación del hígado para evitar la formación de hematomas. Si la paciente tiene sangre en la cavidad peritoneal, se debe considerar al hígado como la posible fuente. El manejo inmediato ante la sospecha de un hematoma hepático roto incluye la exposición adecuada, presión con compresas de laparotomía sobre el área de sangrado, reposición de productos sanguíneos (concentrado globular, plasma fresco y plaquetas) y líquidos. Las láminas de colágeno pueden ser útiles para disminuir el sangrado (5). Se puede considerar la embolización de la rama de la arteria hepática que suministra sangre a la porción hepática afectada (4). Si el hematoma no roto es descubierto por ultrasonido o tomografía en una paciente hemodinámicamente estable, se debe evitar cualquier intento de drenaje del hematoma (9). Puede ser necesaria la observación continua en una unidad de cuidados intensivos durante el post-parto. Las opciones de tratamiento son: ligadura quirúrgica del segmento hepático sangrante, sutura y drenaje, colocación de parches de epiplón y mallas quirúrgicas en la zona hepática afectada (6).

La intervención quirúrgica de emergencia debe ser realizada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, pérdida masiva de sangre, aumento del dolor o infección del

hematoma (7). El tratamiento conservador en pacientes hemodinámicamente estables, bajo estricta monitorización clínica, de laboratorio y de imágenes, reporta resultados favorables con la embolización arterial durante la arteriografía hepática (18).

El pronóstico del embarazo complicado con el síndrome de HELLP depende del diagnóstico temprano y el esquema de tratamiento apropiado (2). La mortalidad infantil se halla en el 70%. Es una causa de desprendimiento prematuro de placenta, asfixia intrauterina y prematuridad. Cerca del 60% de los fetos mueren dentro del útero, 30% muestran signos de restricción del crecimiento intrauterino y 25% trombocitopenia (7).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cavkaytar S, Ugurlu E, Karaer A, Tapisiz O, Danisman N. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand.* (2007)86:648-51.
- 2) Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* (1997)104:887-891.
- 3) Haddad B, Barton J, Livingston J, Chahine R, Sibai B. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* (2000)183:444-8.
- 4) Heitner J, Koy C, Kreutzer M, Gerber B, Reimer T, Glocker M. Differentiation of HELLP patients from healthy pregnant women by proteome analysis--on the way towards a clinical marker set. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* (2006)840:10-9.
- 5) Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, Rigó B, Hruby E, Papp Z. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* (2007)26:389-401.
- 6) Kawabata I, Nakai A, Takeshita T. Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound. *Arch Gynecol Obstet.* (2006)274:303-9.
- 7) Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* (2012)119:778-87.
- 8) Lara D., Rivero A., Diaz A., Gomez J., Cabrera C. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome HELLP en adolescentes embarazadas. *Rev Latin Perinat.* (2020) 23 (1) 43
- 9) Makinde O, Adegoke O, Adediran I, Ndububa D, Adeyemi A, Owolabi A. HELLP syndrome: the experience at Ile-Ife, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* (2009)29:195-9
- 10) Mendoza L., Rivera L., Cabrera C. Síndrome HELLP: resultado materno perinatal. *Rev Latin Perinat* (2015) 18 (3) 166
- 11) Nunes J, Turner M, Fulcher A. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: a 10-year retrospective review. *AJR Am J Roentgenol.* (2005)185:1205-10.
- 12) O'Brien J, Buckley O, Munk P, Torreggiani W. An unusual case of elevated liver enzymes (2006: 10b). Hepatic necrosis following HELLP syndrome. *Eur Radiol.* (2007)17:289-91.
- 13) Pavlis T, Aloizos S, Aravosita P, Mystakelli C, Petrochilou D, Dimopoulos N. Diagnosis and surgical management of spontaneous hepatic rupture associated with HELLP syndrome. *J Surg Educ.* (2009)66:163-7

14) Romero J, Lara A, Ramos J, Izquierdo J. Maternal morbidity and mortality in HELLP Syndrome. *Ginecol Obstet Mex.* (2001)69:189-93.

15) Sánchez R., Fernández Y., Rivera L., Cabrera Figallo C. Diagnóstico ecográfico y de la función renal en el syndrome HELLP. *Rev Latin Perinat* (2021) 24 (1) 49

16) Sibai B. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* (2004)103:981-91.

17) Sibai B, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol.* (2003)27:239-46.

18) Suzuki T, Kaneda T. Anesthesia in three women with HELLP syndrome. *Masui.* (2007)56:838-41.

19) Wicke C, Pereira P, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts E, Becker H. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options--a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* (2004)190:106-12.

• 20) Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Çalışkan E, Vural B. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet.* (2005)273:43-9.

Dirección del Autor

Dr. Eugenio Calderón
drrock.eugenio@gmail.com
San José. Costa Rica

RESULTADO PERINATAL FAVORABLE EN PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE ASOCIADA A TROMBOFILIA HEREDITARIA Y ANTICUERPOS ANTICELULARES POSITIVOS.

POSITIVE PERINATAL OUTCOME ON RECURRENT PREGNANCY LOSS RELATED TO HEREDITARY THROMBOPHILIA AND POSITIVE ANTICELLULAR AUTOANTIBODIES

Dra. Yeyderli Robayo 1

Dra. Carla Vallejo 2

Dra. Carla Lozada 3

Dr. Douglas Romero 4

Dr. Jeiv Gómez 5

Dr. Carlos Cabrera Lozada 6

Fecha de recepción: Marzo 25, 2024

Fecha de aprobación: Abril 18, 2024

Cómo citar este artículo:

Robayo Y., Vallejo C., Lozada C., Romero D., Gómez J., Cabrera Lozada C. Resultado perinatal favorable en pérdida gestacional recurrente asociada a trombofilia hereditaria y anticuerpos antice-
lulares positivos. *Rev Latin Perinat* (2024) 27: 177

RESUMEN

Las trombofilias hereditarias y los autoanticuerpos, aumentan el riesgo de resultado perinatal adverso en el embarazo. Se presenta reporte de caso en la Maternidad Concepción Palacios, Caracas, Venezuela, con antecedente de infertilidad por pérdida gestacional recurrente y diagnóstico de polimorfismo heterocigoto de la 5,10-metiltetrahidrofolato reductasa con presencia de anticuerpos antice-
lulares HEp-2. Tratamiento con progesterona, ácido fólico, ácido acetil salicílico, enoxaparina y prednisona preconcepcional y coitos dirigidos. Posterior a diagnóstico de embarazo simple se mantiene control prenatal. Se registra crecimiento fetal mayor al percentil 97 entre las semanas 28 a 32. Se dispuso seguir dieta antiinflamatoria. Se realizó cesárea segmentaria por trastorno hipertensivo del embarazo en la semana 38 de gestación. Se obtuvo recién nacido vivo femenino, con peso adecuado y evolución neonatal favorable.

PALABRAS CLAVE: Pérdida gestacional recurrente. Trombofilia hereditaria. Anticuerpos antice-
lulares.

ABSTRACT

Hereditary thrombophilia and autoantibodies increase the risk of adverse perinatal outcome. A case that was attended to in the Concepción Palacios Maternity Hospital, Caracas, Venezuela is reported. Patient registers a history of infertility due to recurrent pregnancy loss and a diagnosis of heterozygous polymorphism of 5,10-methyltetrahydrofolate reductase with the presence of HEp-2 antice-
llular antibodies. Treatment with progesterone, folic acid, acetylsalicylic acid, enoxaparin, preconception prednisone and directed intercourse was arranged. After diagnosis of simple pregnancy, prenatal control is maintained. Fetal growth greater than the 97th percentile was recorded between weeks 28 to 32. An anti-inflammatory diet was prescribed. A segmental cesarean section was performed for hypertensive disorder of pregnancy at week 38 of gestation. A live female newborn with adequate weight was obtained with favorable neonatal evolution.

KEYWORDS: Recurrent pregnancy loss. Hereditary thrombophilia. Anticellular antibodies. Perinatal outcome.

INTRODUCCION

La trombofilia es una anomalía de la coagulación que incrementa el riesgo de trombosis en los vasos sanguíneos, reflejando desequilibrio en la cascada de la coagulación y en el sistema de anticoagulación/fibrinolítico. Las trombofilias hereditarias se deben a deficiencias de anticoagulantes naturales, incremento en los valores de homocisteína, cambios en el fibrinógeno y los factores de coagulación. Las trombofilias adquiridas son secundarias a patologías como enfermedades autoinmunes, trauma o malignidad (1-3, 8).

La frecuencia de trombofilias en la gestación es hasta seis veces mayor que en la población general. El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, con factores coagulantes aumentados y con niveles disminuidos de anticoagulantes naturales, cambios que se asocian al éstasis venoso progresivo en el embarazo y a la injuria endotelial de vasos pelvianos en el período de periparto (8).

La Pérdida Gestacional Recurrente (PGR) e infertilidad requieren descartar trombofilias y causas inmunológicas, así como una cuidadosa vigilancia ultrasonográfica de la anatomía fetal, para descartar defectos congénitos (5-7). Se necesita adecuada asesoría preconcepcional para estudio y tratamiento de causas relacionadas, a fin de mejorar el resultado perinatal (1-4, 8-11). La búsqueda de factores protrombóticos ha adquirido en los últimos años un especial interés para hematólogos y obstetras (1-4).

La identificación progresiva de enfermedades trombofílicas, constituye un desafío en el diagnóstico de nuevas causas que puedan ser responsables de PGR. Existe correlación entre el aumento de los niveles

de homocisteína en sangre periférica y el aborto espontáneo, además de la relación con enfermedad coronaria y enfermedad tromboembólica venosa y pulmonar (8-15). En cuanto a los mecanismos específicos, además de la posible embolia vascular causada por trombosis vellositaria y villitis difusa, el suministro de nutrición fetal es anormal, aún en ausencia de alteraciones al perfil hemodinámico Doppler materno fetal (4, 8).

La identificación de trombofilias hereditarias, además de la presencia de alteraciones inmunológicas durante la gestación, permite indicar esquemas de tratamiento como el uso de ácido fólico, ácido folínico, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), ácido acetil salicílico (AAS) o corticoesteroides, que han demostrado mejoría de los resultados perinatales en pacientes con PGR y/o infertilidad (1-4, 8).

Las trombofilias hereditarias incrementan el riesgo de aborto, asfixia perinatal, restricción del crecimiento fetal, trastornos hipertensivos del embarazo y muerte fetal anteparto, con descripción de cambios histopatológicos placentarios característicos, como trombosis vellositaria y villitis. Aparte de las trombofilias, hay numerosos factores extrínsecos que aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos y cambios histopatológicos placentarios de trombosis vellositaria y villitis en el embarazo, como la obesidad, cirugía, hábito tabáquico, malignidad, infecciones perinatales (como la enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID-19) y la presencia de autoanticuerpos, como los antifosfolípidos o los anticuerpos anticeleulares (previamente conocidos como antinucleares o ANA) (1-3, 8).

Los anticuerpos anticeleulares HEp-2 (16-22), están relacionados con aumento del

riesgo de infertilidad y son muy útiles en el diagnóstico y clasificación de las enfermedades autoinmunes. Se ha observado (16) que hay pacientes sin enfermedades autoinmunes que tienen anticuerpos anticeleulares HEp-2 positivos, a diferentes títulos. El 31,7% de sujetos sanos presentan positividad por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en títulos 1/40, 13,3% en títulos 1/80, 5% en títulos 1/160 y 3,3 % en 1:320 (16). La positividad de los anticuerpos anticeleulares HEp-2, por sí sola no constituye criterio diagnóstico de lupus eritematoso sistémico u otras patologías autoinmunes.

Desde su incorporación en el algoritmo de estudio de las enfermedades autoinmunes, la IFI sobre células HEp-2 fue conocida como ANA (anti-nuclear antibody) o FAN (factor antinúcleo). Esta denominación, se limitaba a la reactividad frente a antígenos presentes en las estructuras del núcleo, excluyendo los patrones de fluorescencia por reactividad frente a otras estructuras celulares, ya sean citoplasmáticas, del aparato mitótico, de membrana, etc. (16-20). El consenso actual es denominarlos como anticuerpos anticeleulares HEp-2 y se recomienda estandarizar su positividad a partir de títulos de 1/160, ya que solo el 5 % de la población sana presenta positividad con dicho valor.

De acuerdo al International Consensus on ANA Patterns (ICAP) (21, 22), se distinguen tres tipos de IFI: nuclear, citoplasmática y mitótica. Cada uno de estos tipos posee numerosos subtipos. Según la ICAP, es importante que en caso de positividad de los anticuerpos anticeleulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, se realice dentro del reporte la descripción del patrón de positividad, ya que contribuye a establecer la etiología del trastorno asociado. En caso de población sana, el patrón granular

(moteado) fino en el antígeno DFS70 y el patrón granular denso en el antígeno LEDGF/p75 se ve frecuentemente (21, 22).

Los anticuerpos anticeleulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, son frecuentes en el lupus eritematoso sistémico con sensibilidad de 98 % y especificidad de 60 %, En el caso de la esclerosis sistémica y el síndrome de Sjögren, la sensibilidad es de 85% y la especificidad de 54%, mientras que en el grupo de las miopatías inflamatorias/dermatomiositis la sensibilidad cae a 61% y la especificidad a 63%. Se ha descrito su positividad en 50 % de los casos de síndromes antifosfolípidos, 90 a 100 % en el lupus inducido por fármaco y 95 a 100 % en la enfermedad mixta del tejido conectivo (16, 21, 22). También se ha descrito su positividad en el fenómeno de Raynaud, síndromes de solapamiento, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, síndromes linfoproliferativos, infecciones tipo endocarditis o neumonía (*Mycoplasma spp*), tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison, psoriasis, liquen, enfermedad celíaca, posterior a transplante de órgano, administración de fármacos (especialmente hidralazina), anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes tipo 1, fibromialgia (16, 21, 22).

PRESENTACION DE CASO

Se trata de paciente de 41 años de edad, de origen étnico mestizo, sin antecedente de patologías de base de relevancia, Gesta IV; Para I; Aborto II. Los dos abortos fueron previos a gestación actual y menores a doce semanas, que no fueron estudiados. La paciente acudió a consulta de facultativo

privado, en vista de historial obstétrico adverso de PGR e infertilidad secundaria posterior a seis meses, sin concepción espontánea, con pareja estable, con actividad coital de tres veces por semana. En vista de antecedentes, adicional al espermatoograma se solicitaron paraclínicos, incluyendo glicemia, basal y postprandial. En el día 3 del ciclo menstrual se solicitaron hormonas tiroideo estimulante, foliculoestimulante y luteinizante, T3 y T4 libres, estradiol y prolactina; cuantificación de Progesterona en el día 22 del ciclo menstrual. Se solicitó panel de trombofilias incluyendo mutación del gen de la 5,10-metiltetrahidrofolato reductasa (MTFR) C677C>T y A2198C>T, Factor V de Leiden G1691A, mutación G20210A del factor II (gen de la protrombina), antitrombina III, así como proteínas C y S.

Se solicitaron exámenes para descartar factores inmunológicos asociados a PGR e infertilidad secundaria incluyendo anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa, antimicrosomales, antitiroglobulina) antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti B2-glicoproteína), anticelulares por inmunofluorescencia indirecta Hep-2 1:160 o ANA, anticuerpos anti ADN de doble cadena, anti SS-A (RO), antiSS-B (LA), anti Scl-70 (tARN sintetasa), anti Sm, anti RNP, linfocitotóxicos, así como factor reumatoideo, células Natural Killer (NK), factores del complemento C3, C4, CH50. Para descartar factor infeccioso se solicitó serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B, serología para Hepatitis C, así como serologías IgM e IgG para *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, así como para los virus de Citomegalovirus, Rubéola, Herpes tipo 1 y 2. Se solicitó reacción en cadena

de la polimerasa (PCR) para *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma genitalum*, *Mycoplasma hominis*.

Paciente al consignar laboratorios solicitados, incluyendo espermatoograma de pareja sin alteraciones, se evidencia progesterona mesoluteal disminuida, mutación heterocigota del gen de la 5,10-MTFR C677C>T y anticuerpos anticelulares IFI HEp-2 1:160 o ANA positivos con patrón granular (moteado) fino. Además de coitos dirigidos periovulatorios, se inicia tratamiento con prednisona 20 mg diario, AAS 81 mg diario y progesterona micronizada 200 mg diario (en fase luteal del ciclo menstrual) vía oral, así como enoxaparina 40UI. Tras acudir a segundo control por fertilidad tras un mes de tratamiento y en vista de retraso menstrual de seis semanas y un día, con gonadotrofina coriónica humana fracción β positiva, se confirma por ultrasonido viabilidad de la gestación intrauterina evidenciando saco gestacional con vesícula vitelina y embrión único con actividad cardíaca presente con longitud cráneo caudal de 5 mm acorde a edad gestacional de seis semanas y un día.

Paciente es referida al Servicio de Prenatal de la Maternidad Concepción Palacios, en vista de antecedentes de PGR e infertilidad secundaria. Se mantuvo tratamiento vía oral con progesterona micronizada 200 mg hasta semana 12 y AAS 81 mg hasta semana 36. La prednisona 20 mg vía oral y enoxaparina 40 mg vía subcutánea se mantuvieron hasta el final de la gestación. Se realizaron 12 consultas a lo largo del control prenatal. En exámenes de laboratorio séricos sucesivos, no se evidenciaron alteraciones adicionales a la

mutación heterocigota del gen de la 5,10-MTFR C677C>T y anticuerpos anticelulares IFI HEP-2 1:160 o ANA positivos.

Se realizó examen de ultrasonido morfológico del primer y segundo trimestre sin alteraciones, en las semanas 12 y 22 respectivamente. Los estudios se efectuaron según las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), incluyendo evaluación de neurosonografía y ecocardiografías de pesquisa (Figuras 1, 2 y 3) (5, 6). Se realizó amniocentesis genética en la semana 16, en vista de edad materna de 43 años que reportó cariotipo 46 XX normal.



Figura 1. Corte transtalámico axial de calota fetal, sin alteraciones, evidenciando presencia de tálamos (T), hoz del cerebro (HC), tálamos y cavum del septum pellucidum (CSP) y medición del diámetro biparietal (DBP) (línea punteada azul) así como de circunferencia cefálica (CC) (elipse punteada azul) acorde a edad gestacional de 22 semanas.



Figura 2. Corte axial de tórax fetal con vista subcostal del tracto de salida del ventrículo izquierda con indemnidad mitroaórtica (flecha amarilla) y septoaórtica (flecha roja).



Figura 3. Corte axial de tórax fetal de 3 vasos-tráquea. Se evidencian la arteria pulmonar (AP), la arteria aorta (AO) y la vena cava superior (VCS) y la tráquea (flecha amarilla).

Se realizó ecocardiografía fetal en la semana 28, sin evidenciar alteraciones. Se registró crecimiento fetal mayor a percentil 97 entre las semanas 28 y 32, asociada a ganancia ponderal materna de 16 kg durante control prenatal. Se indicaron recomendaciones nutricionales con restricción de carbohidratos procesados

y dieta rica en frutas, verduras y vegetales verdes, así como pescados de agua fría con posterior seguimiento de desarrollo (7), que se observó sin alteraciones. Se realizó perfil biofísico fetal y registro cardiotocográfico semanal para evaluación de bienestar fetal desde la semana 32 a la 38, que estuvieron sin alteraciones. La carga 75 g de glucosa realizada en la semana 28 dio normal, por lo que se descartó diabetes gestacional.

En la semana 38 al acudir a control prenatal, las cifras tensionales estaban en 140/90 mmHg, con proteinuria negativa en uroanálisis y depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas, con hematología completa y pruebas de funcionalismo hepático y renal, sin alteraciones. En vista de diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo: se dispone ingreso por el Servicio de Admisión y Emergencia de la MCP, y se realiza resolución obstétrica por vía abdominal, en vista de cuello no apto para inducción. Cesárea segmentaria, sin eventualidades, pérdida hemática de 600 ml. Se obtuvo recién nacida a término, Apgar 8/10, peso 3050 grs., talla 50 cm. Examen físico neonatal sin alteraciones, incluyendo ausencia de signos de dismorfismo facial. No se realizó estudio histopatológico placentario por negación de la paciente.

Paciente y neonato con evolución clínica y paraclínica satisfactoria, reciben alta médica a las 48 hs.. Se omitió enoxaparina a las 6 semanas postparto, así como la prednisona con reducción progresiva de dosificación a 10 mg y 5 mg previo a suspensión total del tratamiento.

DISCUSION

La PGR es un problema de salud pública en medicina perinatal, que afecta a 5 % de la población. Los estudios histopatológicos

placentarios muestran que la trombosis de las arterias placentarias es un factor de riesgo para la pérdida gestacional, así como la presencia de correlación directa entre la sobreexpresión de cisteína y la existencia de hipercoagulabilidad sanguínea y trombosis (1, 4, 8-14, 23, 24).

La enfermedad tromboembólica venosa está rara vez asociada a trombofilias hereditarias que pueden clasificarse en dos categorías principales: mutaciones de pérdida de función (deficiencias de antitrombina III, proteína C, proteína S) y mutaciones de ganancia de función (mutación del gen de la protrombina (G20210A), mutación del gen de la 5,10-MTFR, Factor VIII, Factor V Leiden) (4, 8-14, 23, 24).

La homocisteína es un aminoácido que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina, cuya única fuente es la dieta, a partir principalmente de proteínas de origen animal. Su metabolismo está muy relacionado con las vitaminas B6, B12 y ácido fólico. La metionina que proviene de la ingesta se metaboliza, principalmente en el hígado, en homocisteína, que mediante el proceso de remetilación se transforma de nuevo en metionina, esto es catalizado por la enzima MTR y dependiente de la vitamina 12 y del N5-metil-tetrahidrofolato (que actúan como cofactor y como dador de metilo) (4, 8-14, 23-25).

La metionina se convierte posteriormente en S-adenosilmetionina, que sirve como un donante de metilo, esencial en reacciones que involucran ácidos nucleicos, proteínas y otros compuestos biológicos, por tanto, la metionina es un precursor importante para la metilación del ADN y regulación de genes. El balance homocisteína-metionina influye en reacciones de proliferación celular,

síntesis proteica, síntesis de ARN y procesos de metilación de ADN y otras sustancias a nivel celular. Si se rompe el equilibrio, se incrementan los niveles plasmáticos de homocisteína (hiperhomocisteinemia), esto influye en anomalías en la proliferación celular, en la formación de trombos, el incremento del estrés oxidativo y en la apoptosis celular se hereda de manera autosómica recesiva, se asocia con un aumento de homocisteína total y libre en plasma, homocisteína en orina libre y disminución de la metionina, especialmente cuando hay deficiencia de folato (4, 8-14, 23-25).

La homocisteína en el plasma se oxida (formando homocistina, homocisteína tiolactona y otros compuestos) en este proceso se forman peróxido de hidrógeno y radicales libres como el hidroxilo y el anión superóxido, que son muy reactivos y producen lesión endotelial. El endotelio dañado a su vez hace que quede expuesta la matriz subendotelial, con lo que se estimula la agregación plaquetaria. La superficie endotelial dañada expresa sustancias procoagulantes y se han descrito numerosas anomalías en el proceso de la coagulación y la agregación plaquetaria que contribuyen a una acción protrombótica de la homocisteína; entre ellas, aumento de la síntesis de tromboxano A₂, activación de los factores V y XII, aumento de la actividad del factor tisular, disminución de la actividad de la proteína C y del activador tisular del plasminógeno, inhibición de la expresión de trombomodulina en la superficie celular, así como aumento de la activación plaquetaria (4, 8-14, 23-25).

Debido a la sobreexpresión de factores de coagulación en el embarazo, factor tisular y del sistema de proteína C, esto hace que durante la formación proliferación del trofoblasto

la reparación del endotelio ya lesionado en la microcirculación afecte la regulación fisiológica de la coagulación, debido al desequilibrio entre los factores encargados de la lisis y disolución del coágulo, genera pequeños coágulos que pueden ser capaces de causar trombosis y posteriormente isquemia en la zona de implantación de los lechos venosos, produciendo la pérdida de la gestación en etapas tempranas. La mayoría de las mutaciones producidas no son recurrentes y no se ha identificado una relación genotipo-fenotipo (4, 8-14, 23-43). En el caso reportado previamente, no se pudo realizar estudio histopatológico placentario debido a negativa de la paciente para realizar el mismo. Aún en presencia de tratamiento con AAS, HBPM, corticoesteroides y ácido fólico, se ha descrito la presencia de trombosis vellositaria y villitis en estudios histopatológicos en pacientes con trombofilias hereditarias y presencia de autoanticuerpos, como en el caso reportado previamente (8).

La prevalencia global de polimorfismos homocigotos SNP C677C>T del gen de la 5,10-MTFR es variada según la etnia. Siendo de 10-15 % en caucásicos y japoneses, mientras que es de 1-2 % en afrodescendientes (4, 23-43). En América Latina se estima que es de 1,2-25,3 %, en Venezuela se ha reportado una frecuencia global de alrededor de 12 %, predominando en afrodescendientes en un 19,23 %, amerindios 13%, caucásicos 10 %, mestizos 8 %. La prevalencia global (4). La prevalencia global de polimorfismos heterocigotos SNP C677C>T del gen de la 5,10-MTFR es de 5-45 % principalmente observado alrededor del rango de 30 % (4). En cuanto a etnias se ha reportado en hispanos blancos en 48,5 %, amerindios 34,4 %, caucásicos 32,7 %, asiáticos 22,9 % y afrodescendientes 10 %.

En cuanto a la frecuencia global de polimorfismos heterocigotos SNP A198C>T del gen de la 5,10-MTFR, se estima en 30-56 %, en caucásicos 45,15 %, en afrodescendientes 34,2 %, japoneses 30,8 %. En Venezuela se ha reportado en 24-25 %, en caucásicos 39 %, en mestizos 32,6 %, en afrodescendientes 26 % y en amerindios 6 % (4).

El uso de ácido fólico o ácido folínico, AAS, HBPM y corticoesteroides como la prednisona, se ha descrito ampliamente en la literatura biomédica en infertilidad y PGR asociada a presencia de polimorfismo SNP del gen de la 5,10-MTFR, así como de anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, con mejoría de los resultados perinatales (1-15, 23-43). Es controvertido si hay beneficio asociado de adicionar prednisona al uso de AAS, ácido fólico y HBPM, en cuanto a la mejoría de los resultados perinatales. Sin embargo, una diferencia de casi 10 % en cuanto a aumento de resultados perinatales favorables se evidencia en aquellos casos con presencia de anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, a los que adicionalmente a AAS se indica prednisona (93,1 %) en comparación con los que usan solo AAS (83,7 %) (2). El uso de AAS, HBPM, prednisona y ácido fólico ha reportado mejoría de los resultados perinatales en pacientes en que se comprueba la presencia de trombofilia hereditaria y autoanticuerpos, aún en ausencia de enfermedad autoinmune (como en el caso reportado previamente) (8).

Los anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, se reportaron presentes en el caso descrito previamente, con patrón granular (moteado) fino, el cual se observa frecuentemente en

población sana. Sin embargo, en vista de que su presencia por sí sola aumenta el riesgo de infertilidad, PGR y resultado perinatal adverso hasta 3,3 veces, se debe considerar opciones de tratamiento como AAS y/o corticoesteroides para su tratamiento preconcepcional y durante la gestación (2,3, 16-20). En el caso reportado previamente la paciente presentó dos abortos consecutivos, no estudiados, hasta que se realizó protocolo de estudio en el presente caso identificando la presencia de trombofilia hereditaria anticuerpos anticelulares HEp-2.

El factor inmunológico se ha propuesto como mecanismo relacionado a la PGR sin causa identificada, que puede llegar a representar hasta 50 % de los casos de PGR, si bien los mecanismos inmunológicos que originan la PGR aún se desconocen en gran medida, correspondiendo posiblemente a sutiles anomalías del estado de tolerancia inmunológica materna al aloinjerto. Se ha reportado positividad de anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, hasta en 22 % de los casos de PGR. En el caso de los anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, se ha propuesto que aumentan la deposición de complejos inmunes en la placenta, llevando a disminución del complemento, así como insuficiencia placentaria por daño tisular autoinducido (44).

En el caso reportado con el inicio de las opciones terapéuticas de ácido fólico, AAS, HBPM y prednisona, preconcepcionalmente en vista de infertilidad, se logró la gestación con coitos dirigidos, sin requerir de fertilización in vitro o inseminación artificial, excepto progesterona preconcepcional y en el primer trimestre, en vista de defecto de fase lútea. Se reportó resultado perinatal

favorable en el caso descrito tanto materno como fetal y neonatal precoz. También se registró ganancia ponderal materna de 16 kg durante la gestación, con aumento de crecimiento fetal por encima del percentil 97 entre las semanas 28 y 32, que mejoró con dieta antiinflamatoria, registrando peso neonatal normal al término. Se descartó diabetes gestacional en vista de carga 75 g de glucosa dentro de límites normales. Se ha relacionado la ganancia ponderal materna excesiva durante la gestación y la obesidad preconcepcional con aumento de la incidencia de resultados perinatales adversos incluyendo recién nacidos de bajo peso al nacer y, en menor medida, de gran peso al nacer (asociado principalmente a la presencia conjunta de diabetes gestacional) en relación a dieta proinflamatoria. La dieta proinflamatoria se define como el conjunto de alimentos o nutrientes, que, siendo parte de la ingesta alimentaria de una persona, se encuentra directamente relacionado a mecanismos estimuladores de la respuesta inflamatoria sistémica o perpetuación de la misma, mediante la expresión de biomarcadores y citoquinas que afectan el estado inflamatorio, como, por ejemplo, las interleuquinas (IL) 1 β , IL-4, IL-6, IL-10 proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral β (45).

El aumento del riesgo de resultados perinatales adversos se relaciona con mayor consumo de cereales refinados y carnes procesadas, con menor consumo de frutas, nueces, vegetales, legumbres, pescado (especialmente de agua fría), cebolla, ajo, orégano y pimienta, así como alcohol (moderada cantidad). También se ha descrito aumento de tendencia a resultados perinatales adversos en presencia de niveles más bajos de energía, proteína, fibra dietética, ácidos grasos saturados, ácido linoleico y β -linolénico,

ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico y colesterol, así como niveles más bajos de consumo de micronutrientes, como folatos, vitaminas A y D, β -caroteno, calcio, magnesio y zinc (45).

En el presente caso se evidenció al término trastorno hipertensivo del embarazo tipo hipertensión gestacional sin repercusión de gravedad ni secuelas para la madre o el feto-neonato. Se ha relacionado consistentemente la hiperhomocisteinemia asociada a los polimorfismos heterocigotos SNP C677C>T del gen de la 5,10-MTFR con trastornos hipertensivos del embarazo, si bien es más controvertida su relación con anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN (1-23), aunque se ha descrito su presencia en un caso de preeclampsia atípica por debajo de las 20 semanas con resultado perinatal adverso materno y fetal (18).

En el caso reportado previamente, se descartaron los defectos congénitos, incluyendo las anomalías cromosómicas, mediante la realización de amniocentesis genética y evaluación morfológica de la anatomía fetal en los tres trimestres, incluyendo neurosonografía y ecocardiografía de pesquisa, sin evidenciar alteraciones, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la ISUOG (5-7). Paciente también se realizó ecocardiografía funcional sin alteraciones, en vista de uso de prednisona.

La vigilancia estrecha en la realización de las pruebas de bienestar fetal anteparto, así como la identificación precoz de síntomas y/o signos de alarma, como en el presente caso en que se detectó el trastorno hipertensivo del embarazo clasificado como hipertensión gestacional, permiten una resolución obstétrica oportuna sin

repercusión de gravedad materna y con evolución favorable neonatal precoz, como la realizada en el caso reportado previamente, ha demostrado mejoría en los resultados perinatales maternos y fetales-neonatales (8).

CONCLUSIONES

Los polimorfismos SNP del gen de la 5,10-MTFR, se relacionan con el incremento de los valores de homocisteína en sangre, que se oxida y forma radicales de oxígeno que contribuyen con el daño endotelial y por consiguiente la agregación plaquetaria, mecanismo descrito en la etiopatogenia de la infertilidad y complicaciones obstétricas como insuficiencia útero-placentaria, abortos, PGR, crecimiento fetal restringido, trastornos hipertensivos del embarazo, alteración de las pruebas de bienestar fetal anteparto y muerte fetal anteparto, aumentando ostensiblemente el riesgo de resultados perinatales adversos. Se ha descrito la presencia de trombosis vellositaria y vilitis en estudios histopatológicos en pacientes con trombofilias hereditarias y presencia de autoanticuerpos.

La presencia de trombofilias hereditarias aumenta hasta 6 veces el riesgo de PGR. La presencia de anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN, aumenta hasta 3,3 veces el riesgo de PGR.

El tratamiento de HBPM y AAS en pacientes con trombofilias hereditarias, por su efecto antitrombótico, antiinflamatorio, regulador de la invasión trofoblástica, ha demostrado efectividad clínica en la terapéutica de la infertilidad y la PGR. El uso conjunto de ácido fólico o ácido folínico además de corticoesteroides como la prednisona, ha demostrado ser de utilidad en la mejoría de los resultados perinatales de PGR e infertilidad relacionada a presencia

de trombofilias hereditarias y anticuerpos anticelulares HEp-2, previamente conocidos como ANA o FAN.

El seguimiento de las recomendaciones nutricionales evitando una dieta proinflamatoria durante el control prenatal y la vigilancia estrecha en la realización de las pruebas de bienestar fetal anteparto, así como la identificación precoz de síntomas y/o signos de alarma, son factores adyuvantes que contribuyen a resultados perinatales favorables en casos de PGR relacionada con trombofilias hereditarias y autoanticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenzo F, Serpa I, Aguilera J, Fodere R, Gogorza S, Leguizamon G. Consenso: Aborto Recurrente FASGO 2018. Córdoba, Argentina: FASGO [Internet]; 2018 [consultado 21 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2018_Aborto_Recurrente.pdf.
2. Sun S, Li C, Kou X, Chen C, Guo F, Zhao A. Association of prednisone and antinuclear antibodies with pregnancy outcomes in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 154(3):492-9. DOI: 10.1002/ijgo.13556.
3. Borges-Cavalcante M, de Melo Bezerra-Cavalcante CT, Sarno M, Belo da Silva AC, Barini R. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2020;83(3):e13215. DOI: 10.1111/aji.13215.
4. Chacín MC, Bravo M, Arends A. Polimorfismo de proteína 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa en población venezolana. *Rev. Digit. Postgrado*. 2023; 12(2): e367. DOI: 10.37910/RDP.2023.12.2.e367.
5. International Society of Ultrasound

in Obstetrics and Gynecology; Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11–14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023; 61(1): 127–43. DOI: 10.1002/uog.26106.

6. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Salomon LJ, Alfrevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022; 59(6): 840-56. DOI: 10.1002/uog.24888.

7. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Khalil A, Sotiriadis F, D'Antonio F, Da Silva-Costa A, Odibo F, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024; 63(1): 131-47. DOI: 10.1002/uog.27538.

8. Lozada C, Robayo Y, Cabrera-Figallo C, Gomez J, Cabrera-Lozada C. Afectaciones trofoblásticas y perinatales en paciente con trombofilia hereditaria complicada con COVID-19. *Rev. Latin. Perinat.* 2023; 26(3): 129-140.

9. López-Quesada E, Also-Rayó E, Vilaseca MA. Hiperhomocisteinemia durante el embarazo como factor de riesgo de preeclampsia. *Med. Clin. (Barc)* [Internet]. 2003; 121(9): 350–5. DOI: 10.1016/S0025-7753(03)73944-X.

10. Şanlıkan F, Tufan F, Göçmen A, Kabadayı C, Şengül E. The evaluation of homocysteine level in patients with preeclampsia. *Ginekolo Pol.* 2015; 86(4): 287-91. DOI: 10.17772/gp/2075.

11. Wu H-Y, Gao T-J, Cao Y-W, Diao J-Y, You P-H, Yao X-W. Analysis of the association and predictive value of hyperhomocysteinaemia for obstructive

coronary artery disease. *J. Int. Med. Res.* 2021; 49(7): 3000605211033495. DOI: 10.1177/03000605211033495.

12. Zhang L, Fu H, Wei T. MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels in spontaneous abortion of pregnant women. *Am J Transl Res* [Internet]. 2021 [consultado 22 de febrero de 2024]; 13(6):7083-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8290815/>.

13. Suárez-García I, Gómez-Cerezo JF, Ríos-Blanco JJ, Barbado-Hernández FJ, Vázquez-Rodríguez JJ. La homocisteína: ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2001 [consultado 22 de febrero de 2024]; 18(4): 53-59. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000400010&lng=es.

14. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Aspirina, calcio y prevención de preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2009 [consultado 04 de enero de 2024]; 69(4): 262-28. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000400008&lng=es.

15. Alisandra Morales de Machín A, Méndez K, Solís E, Borjas de Fajardo L, Bracho A, Hernández ML, et al. Polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en madres de niños afectados con defectos del tubo neural. *Invest Clin.* 2015; 56(3): 284-95. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/ic/v56n3/art06.pdf>.

16. Rodríguez N, Buzzi C, Cairoli E, Coelho-Andrade LE, Danza A, Montenegro C, et al. 1er Consenso Uruguayo de Anticuerpos Antinucleares. *Rev. Méd. Urug.* 2019; 35(4): 147-83. DOI: 10.29193/rmu.35.4.7.

17. Ticconi T, Inversetti A, Logruosso E, Ghio M, Casadei L, Selmi C, et al.

- Antinuclear antibodies positivity in women in reproductive age: From infertility to adverse obstetrical outcomes - A meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2023; 155(1):103794. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103794.
18. Hayashi S, Ohashi N, Goto D, Isomura N, Isobe S, Fujikura T, et al. A case of hypertensive disorders of pregnancy that developed at 9 weeks of gestation. *CEN Case Rep.* 2021; 10(4): 476-82. DOI: 10.1007/s13730-021-00592-z.
19. Verspyck E, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borg JY. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *BJOG.* 2002; 109(1): 28-33. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.00411.x.
20. Bruno V, Ticconi C, Martelli F, Nuccetelli M, Capogna MV, Sorge R. Uterine and placental blood flow indexes and antinuclear autoantibodies in unexplained recurrent pregnancy loss: should they be investigated in pregnancy as correlated potential factors? A retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Jan 20;20(1):44. DOI: 10.1186/s12884-020-2724-6.
21. Chan EL, Von Mülen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, Infantino M, Klotz W, et al. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *J Appl Lab Med.* 2022; 7(1): 322-30. DOI: 10.1093/jalm/jfab140.
22. Empendium.com [Internet]. Anticuerpos antinucleares. Manual de Medicina Interna Basada en la Evidencia. Kraków, Polonia: Editorial Medycyna Praktyczna; c1996-2024 [consultado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.VII.C.1.4>.
23. Ebara S. Congenit Anom (Kyoto). 2017; 57(5): 138-41. DOI: 10.1111/cga.12233.
24. McNulty H, Ward M, Hoey L, Hughes C, Pentieva K. Addressing optimal folate and related B-vitamin status through the lifecycle: health impacts and challenges. *Procs Nutrit Society.* 2019; 78(3):449-62. DOI: 10.1017/S0029665119000661.
25. Gómez-Marín J, Cabrera-Lozada C, Robayo-Rodríguez Y, Faneite-Antique P. Defectos congénitos y alteraciones del neurodesarrollo en feto de madre epiléptica. En: Nézer de Landaeta I, Sorgi Venturoni M, editores. Colección Razetti. Volumen XXVIII. Caracas: Editorial Ateproca; 2023.p.206-229. DOI: 10.59542/CRANM.2023.XXVIII.10.
26. Nefic H, Mackic-Djurovic M, Eminovic I. The Frequency of the 677C>T and 1298A>C Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene in the Population. *Med. Arch.* 2018;72(3):164-169. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.164-169.
27. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 1995; 10(1):111-3. DOI: 10.1038/ng0595-111.
28. Van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62(5): 1044-51. DOI: 10.1086/301825.
29. Manivel RA. Folatos: Metabolismo y Defectos del Tubo Neural. *REB [Internet].* 2021 [consultado 22 de febrero de 2024]; 40(2): 41-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2021/reb212b.pdf>.

30. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021; 13(12): 4562. DOI: 10.3390/nu13124562.
31. Aranda-Sánchez CI, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Cuero-Quezada I, Santana-Hernández J, Baldomero-López A, et al. MTHFR C677T and A1298C variants in Mexican Mestizo infants with neural tube defects from Western Mexico. *Congenit Anom*. 2021; 61(5): 188-192. DOI: 10.1111/cga.12429.
32. Sözen MA, Tolarova MM, Spritz RA. The common MTHFR C677T and A1298C variants are not associated with the risk of non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *J Genet Genomics*. 2009; 36(5): 283–8. DOI: 10.1016/S1673-8527(08)60116-2
33. Xu JR, Zhang XY, Zhao L, Han QH. Correlation between hypertension and high homocysteine levels caused by the MTHFR C677T gene polymorphisms. *Asian J of S*. 2022; 45(4):1039-40. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.01.028.
34. Ding G, Yan L, Gao J, Wang W, Wang H, Bai G. Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population. *Placenta*. 2022; 118(1): 38-45. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.01.004.
35. Kaldygulova L, Ukybassova T, Aimagambetova G, Gaiday A, Tussupkaliyev. A Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia. *Biomedicines*. 2023;11(2):272. DOI: 10.3390/biomedicines11020272.
36. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas AJ, Núñez-Martínez ME, Gamboa R, Huesca-Gómez C, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2019; 25(1):1-8. DOI: 10.1177/1076029618780344.
37. Azevedo-Ginani CT, Duarte da Luz JR, Silva SV, Coppedè F, Almeida MG. Association between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and maternal risk for Down syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(3): 282-93. DOI: 10.1097/MD.00000000000028293
38. Wan L, Yuhong L, Zhang Z, Sun Z, He Y, Li R. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl. Psychiatry*. 2018; 8(1): 242. DOI: 10.1038/s41398-018-0276-6
39. Stengler M. The Role of Folate and MTHFR Polymorphisms in the Treatment of Depression. *Altern. Ther. Health. Med [Internet]*. 2021 [consultado 22 de febrero de 2024]; 27(2): 53-57. Disponible en: <http://www.alternative-therapies.com/abstracts/pdf/9998.pdf>.
40. Li Y, Qiu S, Shi J, Guo Y, Li Z, Cheng Y, et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020; 20(1):44918. DOI: 10.1186/s12887-020-02330-3.
41. Guan H, Xia MD, Wang M, Guan YJ, Lyu XC. Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Medicine*. 2020; 99(35): e21558. DOI: 10.1097/MD.00000000000021558
42. Jin M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhou J, Cong M, et al. Relationship between MTHFR C677T, homocysteine, and ischemic stroke in a large sample of the Han Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(38): e30562. DOI: 10.1097/MD.00000000000030562
43. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A,

Krela-Kazmierczak I. Does Folic Acid Protect Patients with Inflammatory Bowel Disease from Complications? *Nutrients*. 2021; 13(11): 4036. DOI: 10.3390/nu13114036.

44. Chen S, Yang G, Wu P, Sun Y, Dai F, He Y, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(4): 534-43. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.016.

45. Arias P, Hernández-Rojas PE. Dieta proinflamatoria en el embarazo y resultado perinatal adverso: revisión sistemática de la literatura. *Rev. Obstet. Ginecol. Venez.* 2023; 83(4): 473-84. DOI: 10.51288/00830414.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Yeyderli Robayo
y.robayo26@gmail.com
Caracas. Venezuela

ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y EMBARAZO: REALIDAD DE UNA HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

HEREDITARY ANGIOEDEMA AND PREGNANCY: REALITY OF AN AUTOSOMAL DOMINANT INHERITANCE

Dra. Lay Salazar Torres.

Fecha de recepción: Marzo 25, 2024

Fecha de aprobación: Abril 28, 2024

Cómo citar este artículo:

Salazar L. Angioedema hereditario y embarazo: realidad de una herencia autosómica dominante.

Rev Latin Perinat (2024) 27: 191

RESUMEN

El Angioedema hereditario es una enfermedad rara e impredecible, por déficit del sistema del complemento con herencia autosómica dominante. Es potencialmente mortal y se manifiesta clínicamente con ataques recurrentes de edema subcutáneo y submucoso. Las crisis pueden estar influenciadas por el embarazo. Es vital el conocimiento del Gineco-Obstetra sobre el manejo de esta enfermedad, por el riesgo para la vida de la paciente y su producto. Se describe el comportamiento de la enfermedad durante el embarazo, parto y puerperio de seis pacientes con Angioedema hereditario, así como las características clínicas y tratamiento de las crisis durante nueve embarazos, partos y puerperios. Resultados: durante el embarazo pueden aumentar o disminuir tanto el número de episodios como la gravedad del edema. En las seis pacientes encontramos reducción de las crisis y su severidad. Se presentan más ataques en el primer trimestre mejorando en el segundo y tercero, con igual localización anatómica

que antes de la gestación, predominan los nacimientos por cesárea. Conclusiones: El Angioedema hereditario es una enfermedad poco frecuente y relativamente desconocida, pero muy estresante para pacientes; su familia y el médico de atención, por lo que es vital el correcto manejo durante el embarazo y parto, pues a pesar del curso relativamente benigno durante la gestación se ha reportado mortalidad materna.

PALABRAS CLAVES: Angioedema hereditario; sistema del complemento; inhibidor de C1; embarazo.

INTRODUCCIÓN

El Angioedema hereditario o familiar (AEH) es una rara enfermedad genética, potencialmente mortal; con gran variabilidad clínica, a menudo desconocida, o diagnosticada erróneamente; con un retraso diagnóstico medio de 13 años. La incidencia reportada mundialmente se estima entre 1/10 000 y 1/50 000 habitantes, sin diferencias de raza y no tiene predominio por el sexo. Es una inmunodeficiencia primaria o errores

innatos en la inmunidad, por deficiencia del sistema del complemento, también conocido como edema de Quincke y anteriormente como edema angioneurótico. (1,2)

Es una enfermedad incapacitante, de gran impacto sobre la calidad de vida del paciente con repercusión negativa, tanto por la recurrencia de los síntomas, como por el riesgo para la vida, las visitas frecuentes a servicios de emergencias; un gran consumo de recursos sanitarios por estudios o terapias innecesarias; el riesgo potencial de muerte si no se trata correctamente; genera un alto ausentismo escolar y laboral con disminución de la productividad; diferentes grados de minusvalía, alteraciones en las actividades cotidianas (deporte); en la vida social y de pareja; trastornos psicológicos (depresión y ansiedad); etc. (2,3)

Es una enfermedad impredecible y estresante que supone una enorme carga para los pacientes y sus familias. Un diagnóstico precoz y correcto es fundamental para evitar consecuencias potencialmente fatales tales como obstrucción de las vías respiratorias con asfixia o cirugías abdominales innecesarias; deshidratación intensa y shock hipovolémico. Respecto al curso de la enfermedad, cuanto más temprano se inicien los síntomas, más grave y limitante podrá ser, de ahí la importancia del diagnóstico temprano y el control apropiado desde el inicio. La mortalidad por la enfermedad oscila entre 30 y 50%; mueren por asfixia; sobre todo cuando no se ha diagnosticado. (1-5)

El diagnóstico se hace en la 2da y 3ra década de la vida, pero los síntomas comienzan en la niñez y adolescencia sin ser identificados, sobre todo si no hay antecedentes familiares. Aproximadamente

el 40% de los pacientes experimenta su primer episodio antes de los 5 años de edad y el 75 % a la edad aproximada de 15 años. Los síntomas en la infancia son leves, la severidad va incrementándose a partir de la pubertad, aunque existen algunos reportes de pacientes que manifiestan disminución de los síntomas con el correr de los años. El 5% de los pacientes permanecen asintomáticos. (3,5)

El AEH provoca una deficiencia o un mal funcionamiento en la proteína inhibidora del C1-esterasa (C1INH) que causa una activación incontrolada de la vía clásica y de las lectinas del complemento, con la generación de péptidos vasoactivos liberados de los componentes del complemento y/o del sistema cinina; potentes mediadores de la inflamación; siendo el principal la bradisinina. La deficiencia de C1-inhibidor hereditaria es el defecto genético más frecuente del sistema del complemento. Se clasifica en: 1) AEH por deficiencia de C1INH (Tipo 1), caracterizado por bajo nivel antigénico y funcional de C1-INH; 2) AEH por disfunción del C1-INH (Tipo 2), caracterizado por nivel antigénico normal (o elevado) pero bajo nivel funcional de C1-INH, y 3) AEH con C1-INH normal (con mutación en diferentes genes o mutación en un gen desconocido). (5-7)

El AEH-1/2 es un trastorno monogénico producido por una de más de 450 diferentes mutaciones en un único gen (Serping 1/C1-INH en el brazo largo del cromosoma 11 (11q12-q13.1) y que es transmitida con un patrón de herencia autosómica dominante. Aproximadamente el 25% de los casos de AEH-1/2 son causados por una nueva mutación. El AEH-1 es la más común, el 85-90% de los casos, mientras que AEH-2 representa el 10-5%; y alrededor del 5% no

pueden ser detectadas las alteraciones en el SERPING1. Las dos variantes clásicamente descritas (AEH1/2) tienen manifestaciones clínicas idénticas. (5-7)

La enfermedad se caracteriza por tumefacciones o edemas (crisis o ataques) recurrentes no pruriginosas (sin roncha) de la piel, las mucosas, tejidos submucosos y órganos internos, que puede afectar cualquier parte del cuerpo. Típicamente involucra las extremidades inferiores y superiores, la cara, genitales; la vía respiratoria y el aparato digestivo. El compromiso cutáneo produce un edema circunscrito y deformante, doloroso y con afectación considerable del movimiento. (5, 8)

El compromiso faríngeo y/o laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución, y obstrucción de la vía aérea superior que puede poner en peligro la vida causando la muerte por asfixia, por tanto, es preciso administrar un tratamiento médico de inmediato. Los ataques abdominales en el AEH comienzan generalmente con dolor cólico que puede ser muy intenso y persistente, que pueden acompañarse de diarreas, náuseas y vómitos. Un tercio de los pacientes pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos innecesarios pues pueden confundirse con una apendicitis u otro proceso de abdomen agudo. (9-15)

Las crisis pueden dispararse por diferentes factores precipitantes o desencadenantes que causan los ataques, como son los traumatismos; factores hormonales, menstruación, anticonceptivos, embarazo y parto; ansiedad, situaciones de estrés, alteraciones emocionales; infecciones; procedimientos como la anestesia con intubación o la endoscopia superior, extracciones dentarias, manipulación cavidad

oral; el uso de estrógenos y otros fármacos; factores físicos; alimentos; etc; o pueden ocurrir sin ninguna causa aparente. (3, 5,8)

Los factores hormonales como los estrógenos, el embarazo y la pubertad pueden afectar a la actividad de la enfermedad. Generalmente empeoran con la menstruación y con la toma de anticonceptivos que contengan estrógenos; es por esa razón que la enfermedad es más dura en las mujeres. Etapas como la pubertad son importantes en estas pacientes; la atención preconcepcional y el control del AEH en las pacientes embarazadas es una situación particular, donde es vital el conocimiento del Gineco-Obstetra sobre la enfermedad, su manejo profiláctico y terapéutico, pues no responde al tratamiento habitual del edema alérgico. (8, 16-18)

En el AEH el embarazo se considera una situación especial. Esta es una enfermedad poco tratada en las publicaciones obstétricas. Hay drogas contraindicadas durante la gestación, por lo que estas pacientes necesitan una atención especializada y personalizada durante el embarazo; por el riesgo que representa para la vida de la gestante y su producto.

Aunque la prevalencia de Angioedema hereditario reportada en todo el mundo es baja, en el servicio de Inmunología del centro de Cuba, sucede lo contrario. Existen siete grandes familias afectadas en la provincia y un caso aislado que sospechamos sea una nueva mutación del gen de C1-INH; con un total de 82 pacientes clínicamente enfermos, con estudios confirmatorios en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, de cuantificación de C1INH solo a 16 pacientes por déficit de reactivos, en el año 2017.

Como parte de un proyecto institucional, en Villa Clara, continuamos trabajando en la caracterización epidemiológica y clínica del Angioedema hereditario, y actualización del registro; y además caracterizar a las embarazadas que sufren la enfermedad. (16-18)

A pesar de que esta entidad tiene un curso relativamente benigno, pueden aumentar o disminuir tanto el número de episodios como la gravedad del edema durante la gestación, y se ha reportado mortalidad materna. Motivados por las discrepancias de los reportes en la literatura mundial respecto al tema y la ausencia de reportes nacionales, nos propusimos como objetivos describir el comportamiento clínico de la enfermedad durante el embarazo, partos y puerperios de seis pacientes con AEH en esta provincia.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, de reporte de casos de seis pacientes con diagnóstico de Angioedema hereditario, que acudieron a la consulta del servicio provincial de Inmunología del policlínico Chiqui Gómez de Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Esta investigación esta insertada en el proyecto: “Protocolo de actuación para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Angioedema-Hereditario de la provincia Villa Clara”, en el periodo comprendido entre enero del 2021 y diciembre 2023, del policlínico donde se dan las consultas.

El universo fueron las embarazadas con AEH atendidas en la consulta provincial de inmunología. La muestra quedó constituida por seis pacientes y sus nueve embarazos.

Los criterios de inclusión: se incluyeron en el estudio todas las embarazadas atendidas en la consulta previo consentimiento informado. Se excluyeron las féminas que no estaban de acuerdo a participar en esta investigación.

Se analizaron variables cualitativas y

cuantitativas que describen el comportamiento clínico de la enfermedad antes y durante el embarazo, parto y puerperio.

Crisis en el parto:

- Si
- No

Tipo de parto:

- Eutócico
- Cesárea

Escala valorativa de la severidad de las crisis en el curso de la enfermedad se asume la elaborada por Méndez Ayala y Col en su monografía del 2018:

- Leve: Crisis de extremidades y gastrointestinal que no compromete la vida de la paciente.
- Severa: Crisis facial con compromiso laríngeo y gastrointestinal que compromete la vida de la paciente.

Frecuencia de las crisis:

- Más de una al mes
- Mensual
- Trimestral

Localización anatómica de la región afectada:

- Facial: (faríngeo y/o laríngeo)
- Extremidades
- Tracto gastrointestinal
- Genital
- Combinada

Uso de tratamiento.

- No
- Acido tranexámico
- Plasma fresco congelado
- Berinert P

Edad gestacional al parto:

- Menos de 37 semanas
- Más de 37 semanas.

Se revisaron las historias clínicas inmunológica y Gineco-obstétricas. Se confeccionó una base de datos y se utilizó la estadística descriptiva, se calcularon porcentajes.

La investigación se aprobó por el Consejo Científico y Comité de Ética de la institución. Se siguieron los principios éticos que regulan la investigación científica y la confiabilidad de los datos.

RESULTADOS

Las pacientes que conforman esta investigación han sido estudiadas, seguidas y tratadas en la consulta provincial de inmunología. Se cuantificó C3 y C4 en varias ocasiones incluidas las crisis de edemas. La cuantificación de C3 fue normal en todos los casos y la cuantificación de C2 solo dio baja en el caso 1. Los pacientes casos 1, 2, 4 y 6 tienen diagnóstico confirmado de AEH Tipo I; el caso 3 la cuantificación de C4 ha sido normal en dos ocasiones, pero con valores muy cerca del límite inferior al igual que el valor de C1INH por lo que está pendiente repetir estudio cuantitativo, hacer estudio funcional de C1INH, y hacer estudio genético. El caso 5 es un caso esporádico, parece una nueva mutación (mutación espontánea), pues no hay antecedentes familiares y debut joven, pero no hemos podido realizar estudios confirmatorios de C1INH ni genéticos: análisis genómico; por falta de los medios diagnósticos. Las pacientes 1; 4 y 6 pertenecen a la misma familia (familia 3 en nuestro registro provincial de inmunodeficiencias).

Si las pacientes con seguimiento pregestacional deciden la gestación, se le suspende el tratamiento con danazol dos meses antes, en caso de que tengan tratamiento a largo plazo de la enfermedad.

Una vez embarazadas, las seguimos exhaustivamente y participamos en consulta multidisciplinaria de alto riesgo del Hospital Provincial Materno “Mariana Grajales” de Santa Clara, e ingresadas previo la fecha del parto para su adecuada atención. Asistimos al parto y obtenemos datos de los recién nacidos y seguimos el puerperio; aplicando buenas prácticas clínicas, seguridad del paciente y la ética profesional.

Caso 1: Paciente EHG de 21 años de edad, muy sintomática que necesitaba tratamiento a largo plazo con Danazol el cual se suspendió dos meses antes del embarazo y presentaba crisis de edema en extremidades o abdominales dos veces al mes. En su primer embarazo, solo presenta dos crisis de edemas localizadas en las manos en el 1er trimestre y no requiere tratamiento durante la gestación. A la edad gestacional de **36,6 semanas** presenta rotura prematura de membranas con líquido amniótico. Al comenzar trabajo de parto se diagnostica una detención de este por desproporción céfalo pélvica, y además se diagnostica un edema laríngeo con ronquera marcada administrándose una infusión endovenosa de dos bulbos (1000 U) del Berinert P: concentrado del inhibidor C1 derivado del plasma humano, y se decide realizar **cesárea**. En el puerperio, presentó una crisis de edemas en las manos y en los lugares de venipuntura; y una crisis facial combinada con gastrointestinal y se le administra 1bb de Berinert P a las 24 horas de la cesárea y otro bulbo 72 horas después, para evitar complicaciones, tal y como se recomienda.

Caso 2: Paciente ARB de 26 años, antes del embarazo tenía dos o más crisis por mes, pero durante su 1er embarazo, solo presenta ataques de la enfermedad en el 1er trimestre con igual frecuencia que antes de la gestación.

En la semana 41 del embarazo se decide inducir el parto con seguimiento extremo. Durante la inducción no hay modificaciones cervicales y se interpreta como fallo de inducción, por lo cual se realiza la **cesárea**. Se administran 2bb de Berinert P, EV una hora antes de la cesárea. En el puerperio presentó una ingurgitación mamaria y dos crisis de edemas de las manos que resolvió sin necesidad de tratamiento.

Caso 3: Paciente DTH antes del embarazo tenía una crisis por mes o cada dos meses. Su 1er embarazo con 25 años, presento crisis facial y edemas de miembros inferiores en 1er trimestre y se administro ácido tranexámico: AT. En el 2do embarazo con 29 años, presento dos crisis en el 1er trimestre: edema facial; y manos y pies. En el segundo trimestre presento crisis gastrointestinal. Requirió tratamiento con AT por vía EV en 1er trimestre y en tab en 2do trimestre. En su primera gestación a la edad gestacional de **35,1** semanas se presenta el parto, presentando hemorragia pues la paciente tiene un trastorno funcional plaquetario por lo que se administra ácido tranexámico (AT) en infusión endovenosa (EV). En el segundo parto, eutócico a las 38 sem de EG, se administró AT profiláctico igual dosis (1g) EV y se mantiene en el posparto 500 mg de AT vía oral cada 8 horas y 40 mg de heparina de bajo peso molecular subcutánea durante tres días. En el puerperio de la primera gestación aumentan las crisis respecto al embarazo; con mayor duración y combinadas facial y pies con necesidad de tratamiento con AT vía oral; y en el segundo puerperio se usó igual tratamiento profiláctico por edema leve de extremidades.

Caso 4: Paciente YRF que antes del embarazo tenía una crisis mensual. Su 1er embarazo tenía 23 años y no tuvo ningún ataque durante el mismo. En su 2da gestación

con 31 años tuvo una crisis facial leve en el 1er trimestre y se le administro plasma. En la semana 41.3 del primer embarazo se presenta sangramiento por Hematoma retroplacentario, por lo cual se realiza la **cesárea**. En puerperio aumentan las crisis faciales que requirieron tratamiento con plasma fresco congelado. En su segundo embarazo se planifica la cesárea a las 39.5 sem y se administra una infusión EV de dos bulbos de Berinert P una hora antes de la cirugía y no tuvo crisis en el puerperio.

Caso 5: Paciente NEV de 26 años, que antes del embarazo no tenía crisis mensuales y durante su 1er embarazo no tuvo ninguna crisis. A las 36.1 sem se presenta el parto, eutócico. Sin complicaciones.

Caso 6: Paciente NSS que antes del embarazo tenía una o dos crisis mensuales, no tuvo ningún ataque durante sus dos gestaciones. A la edad gestacional de 42.2 semanas del primer embarazo se comprueba líquido amniótico meconial, y se decide realizar **cesárea**. La segunda gestación se terminó por cesárea planificada sin profilaxis a las 39sem. En ambos puerperios a los 9 días y a los 13 días, respectivamente, presentó crisis de cara y garganta (facial) con necesidad inmediata de tratamiento con plasma fresco congelado.

DISCUSIÓN

El AEH es un grave problema de salud mundial para los pacientes y sus familias. El AEH-1/2 comparten características clínicas y puede limitar el transcurso normal de la vida de quienes lo padecen, requiriendo de cuidados especiales para evitar que se desencadenen cuadros clínicos e identificar oportunamente situaciones de riesgo. Una vez establecido el diagnóstico el tratamiento debe ser integral y junto al tratamiento farmacológico, considerar la educación al paciente y a sus familiares; es esta entidad

de difícil diagnóstico y amplio diagnóstico diferencial. (2, 3, 5-7, 19-23)

Hay poca bibliografía con datos publicados acerca de esta enfermedad y embarazo, algunas presentaciones de un caso, pero escasos reportes de series y lo publicado muestra resultados discrepantes, en la literatura médica disponible, sin contar con reportes nacionales. El embarazo, como situación especial, puede aumentar o disminuir tanto el número de episodios de Angioedema como la gravedad, llegando a provocar complicaciones indeseadas por lo cual se hace vital el control estrecho de la enfermedad y sus profilaxis e indicar el tratamiento adecuado dado las limitaciones en el uso de ciertas drogas durante la gestación, lo cual hace que el manejo de este tipo de pacientes sea diferenciado. (16, 18, 24)

En embarazo o lactancia, se recomienda (solo si es necesario) tratar el episodio agudo a demanda o la profilaxis a largo plazo en caso de crisis recurrentes, con concentrado de C1-INH. La profilaxis con ácido tranexámico AT se relega si no hay disponibilidad del tratamiento de elección, que es el concentrado de C1 INH (Berinert P®). Los antifibrinolíticos solo se emplean si fuera necesario, pues se conoce que atraviesan la placenta y no se ha demostrado algún efecto teratogénico; pero no están exentos de riesgos. Los andrógenos atenuados están contraindicados en el embarazo por la potencial virilización de un feto femenino y es aconsejable suspenderlos dos meses antes de la concepción. Los IECA están contraindicados durante el embarazo, ya que aumentan la frecuencia y la gravedad de los episodios. (5, 6, 16, 18, 21-23)

Según la literatura, el embarazo puede afectar la evolución de los ataques de AEH: empeorando, mejorando o no teniendo

ningún impacto, aunque en las series más grandes publicadas un mayor porcentaje de embarazos experimentó un aumento de ataques de Angioedema. Los estudios de Teresa Caballero Molina que ha publicado consensos de diagnóstico, manejo y tratamientos del AEH en 2011; y además publicó las guías prácticas del manejo Gineco-obstétrico de féminas con esta enfermedad en 2012; y reportes de series y manejo del embarazado en 2014, advierte también las discrepancias en los diferentes reportes. (16, 18)

En nuestra investigación se presentaron 6 mujeres con sus nueve embarazos. Las pacientes caso 1 y 2 presentaron ataques leves solo en el primer trimestre del embarazo y así se comportó el caso 3 en su primera gestación, sin embargo, en su segundo embarazo presentó una crisis severa en primer trimestre y una crisis leve en segundo trimestre. El caso 4 que no tuvo crisis durante su primer embarazo, en la segunda gestación sufrió una crisis leve durante el primer trimestre. La paciente caso 3 necesitó tratamiento en el primer trimestre de su primera gestación con AT en tabletas y en su segundo embarazo necesitó tratamiento con AT en infusión EV en el primer trimestre y en tabletas en segundo trimestre. La paciente caso 4 sufrió una crisis facial leve en el primer trimestre del segundo embarazo y se le administra rápidamente plasma fresco congelado para evitar complicaciones.

En esta investigación encontramos que los ataques de Angioedema disminuyen durante el embarazo en general en todas las pacientes comparándolas con anterioridad al embarazo, especialmente en el 2do y 3er trimestre; durante el primer trimestre se presentan ataques en cinco de nueve embarazos, representando el 55.5%; solo

un caso aumentó la frecuencia de las crisis y la duración de las mismas en el segundo trimestre representando el 11,1 % del total; el caso 3 en sus dos gestaciones y refiriendo que en la segunda los ataques fueron peor comparándolo con el primer embarazo (se comporta igual que antes del embarazo), y es la única paciente que tiene crisis en el segundo trimestre en su segunda gestación. La localización de los ataques es igual que en el estado pregestacional. Durante la gestación constatamos tres crisis severas de localización facial (las crisis faciales se consideran severas) en el primer trimestre en tres embarazos representando un 33.3%. Siempre se puso tratamientos a las crisis faciales.

Hay estudios que advierten un incremento en la frecuencia de los ataques durante el embarazo, pero la mayoría de los autores señalan una disminución, lo cual coincide con nuestra investigación. El embarazo puede cursar sin alteraciones, y generalmente mejoran, especialmente en el 2do y 3er trimestre; tal como ocurre en esta serie. (16,18, 24).

En las embarazadas normales existe una disminución fisiológica de los niveles de C1-inh sérico; no obstante, las gestantes con Angioedema hereditario no parecen tener agudizaciones durante ese periodo. Se ha observado que la frecuencia de las crisis disminuye, lo cual es un hallazgo contradictorio, ya que se ha demostrado que la cantidad total de C1-inh aumenta debido a que en el embarazo se produce un incremento del volumen plasmático total propio de la gestación y no al detrimento verdadero de las concentraciones totales. Los altos niveles de estrógeno durante el embarazo están asociados con la reducción del C1INH. En el primer trimestre los niveles séricos de estrógeno aumentan; lo

cual se asocia a una mayor frecuencia de ataques. El segundo trimestre es el período más calmo. En el tercer trimestre, los niveles de progesterona aumentan y alcanzan una meseta. (16,18, 24)

Las mujeres que presentan episodios de AEH en asociación con la menstruación, tienden con más probabilidad a empeorar la enfermedad durante el embarazo; indicando que existe un subgrupo de pacientes afectadas particularmente sensibles a las alteraciones hormonales (gatillos hormonales) como factores desencadenantes. Muchas mujeres informan que el efecto que el primer embarazo tuvo sobre su enfermedad se repitió del mismo modo en los subsiguientes. (16,18, 24)

Bouillet L y colaboradores en 2008 estudian 107 mujeres en sus 227 embarazos, donde reportan que los ataques mejoran en los dos últimos trimestres, resultado que coincide con los nuestros; y encuentran también que la influencia del embarazo en la gravedad del AEH puede incluso cambiar en los diferentes embarazos de una misma mujer; lo cual encontramos en esta investigación pues de las tres pacientes con dos gestaciones, el caso 3 y 4 empeoraron en su segundo embarazo; mientras que la paciente caso 6 informó que el efecto que el primer embarazo tuvo sobre su enfermedad se repitió del mismo modo en el segundo.

Sin embargo Martinez-Saguer I y col. estudian 35 embarazos en 2010 y reportan que las féminas tienen más crisis en los dos últimos trimestres; y estudios realizados por Czaller I y col. siguen 118 embarazos en el 2010, encuentran que en el embarazo pueden de igual manera aumentar o disminuir los ataques de Angioedema; siendo de mayor número y severidad en el primer trimestre,

aunque en la misma serie reporta más ataques en el tercer trimestre y la severidad igual en primer y tercer trimestre; resultado que coincide con Navarro Ruiz A. y Col en 2013 que apoyan la idea de que es mayor el número de exacerbaciones durante el segundo y tercer trimestre. Estas dos últimas series no coinciden con nuestros resultados. (16)

En la monografía de Pamela Di Marco en 2012 plantea que durante el período del embarazo se originan más exacerbaciones, siguió a 22 mujeres con AEH a través de 35 embarazos y encontró un aumento de la frecuencia de ataques durante el embarazo. Este resultado difiere de los nuestros; sin embargo, Di Marco encontró que el parto no precipitó ataques en muchas mujeres, pero aumentaron en el período postparto; lo que si concuerda con la presente serie. (16)

Bouillet L y col.; y Czaller I y col., coinciden en que durante el parto son raros los ataques de edema; que los ataques aparecen después del parto o 48 horas después, fundamentalmente abdominales; que el parto por vía normal es más frecuente que los nacimientos por cesárea. Reportan que el edema de la vulva es mayor después del parto que antes del embarazo. También reportan un aumento de los ataques, fundamentalmente abdominales, durante la lactancia debido al incremento de los niveles séricos de prolactina. Nuestro estudio coincide con estos resultados excepto que la localización facial fue más frecuente para un 71.42 %. Durante el parto solo una paciente caso 1, tuvo una crisis facial laríngea. Durante el puerperio las crisis aumentaron pues se presentó en siete de nueve casos para un 77.7 %. No se constató edema genital en ningún caso. (16)

Se recoge en la literatura revisada que el trauma del parto generalmente no precipita las crisis, siendo el período de mayor riesgo después de la primera semana del puerperio, lo que coincide con nuestros hallazgos. Comparando nuestros resultados con otras series publicadas encontramos coincidencias y también hallazgos contradictorios en algunos aspectos. Por ejemplo, Banerji A y Col. en 2016 plantean que las crisis son infrecuentes durante el parto. Atsushi Satomura y col. presentan una paciente con AEH tipo I que aumentan los ataques en el embarazo y aún más en las gestaciones posteriores donde se manifiestan severos ataques abdominales con necesidad de tratamientos en servicios de emergencias, y ataques de extremidades. Concuerda ese resultado con una serie presentada por González-Quevedo T y col. en 2016; pero no concuerda con nuestros resultados. (25, 26)

Pilati N.P. reporta un caso con mejoría en el embarazo y un parto vaginal normal, lo cual coincide también con el caso presentado por Zornoza-García V y col. en 2009 (27, 28); sin embargo, Irene Chair y col. (29) presentan un caso donde aumentaron la crisis en el embarazo, más de cuatro ataques, en extremidades siendo ligeras; el parto terminó por cesárea con anestesia epidural y en el puerperio sufrió tres crisis abdominales y una de extremidades; concluyendo que los síntomas abdominales son los más comunes en pacientes embarazadas con AEH.

Pablo Luque-González expone el caso de una paciente embarazada con diagnóstico de AEH tipo III que tuvo diversas crisis agudas durante los meses de embarazo que requirieron tratamiento de los episodios agudos, dos crisis faciales severas en segundo trimestre y requirió tratamiento de mantenimiento en el tercer trimestre, y aun así, tuvo tres crisis

faciales, una de ellas severa; o sea; empeoró durante el segundo y tercer trimestre; ocurrió un parto instrumentado mediante vaccum con buen desenlace materno y fetal en el posparto inmediato. (30)

Existen reportes de mujeres con Angioedema hereditario y parto pretérmino en casi 60% de los casos; sin embargo, la relación causal no está bien establecida. En esta serie de nueve nacimientos; tres fueron pretérminos para un 33.33 % y seis nacieron por cesárea para un 66.66 %. Las causas que llevaron a la decisión de cesárea no guardan relación con la enfermedad. El riesgo de preeclampsia y eclampsia va en aumento, pero no se conoce el papel que desempeña el inhibidor de C1 como factor de riesgo para esta enfermedad. (18, 24)

En los casos de cesárea debe utilizarse profilaxis con C1-INH. En los casos de parto no complicado no se lo requiere, pero ha de tenerse en cuenta que el puerperio es el período de mayor riesgo, pues las hormonas de la lactancia provocan los brotes. La mayoría de las mujeres con AEH no requieren tratamiento profiláctico como preparación para el parto; pero se recomienda tener en la Sala de Parto el tratamiento de elección por si se precisara. También se recomienda el uso de analgesia regional, a diferencia de la general en la que se requiere de intubación. Se ha utilizado el concentrado del inhibidor C1 derivado del plasma humano Berinert P sin relacionarse con efectos adversos. (16, 31).

CONCLUSIONES

El AEH es una patología rara, grave y a menudo desconocida, no sospechado por los médicos, no diagnosticada o diagnosticada erróneamente, con una presentación variable y un curso impredecible, pero

es potencialmente mortal y estresante que supone una enorme carga para los pacientes y sus familias. Las pacientes con esta enfermedad necesitan una atención individualizada pregestacional y seguimiento multidisciplinario desde el embarazo, parto y puerperio; protegiendo así, a la madre y al producto de la concepción; optimizando la atención integral de estas pacientes y evitar demoras que impliquen un alto costo para los pacientes y para el sistema de salud, pues a pesar del curso relativamente benigno durante la gestación se ha reportado mortalidad materna.

Mediante la difusión de casos aislados o series de casos familiares, se permitirá el reconocimiento de la enfermedad y su tratamiento oportuno, ya que es muy estresante para pacientes; su familia y el médico de atención, por la repercusión negativa en los aspectos sociales, laborales y en la calidad de vida que la enfermedad causa. En esta serie presentada encontramos que en los embarazos cursan sin alteraciones, y generalmente mejoran, especialmente en el segundo y tercer trimestre. El parto no precipitó los ataques, predominaron los nacimientos por cesárea, decisión que no estuvo relacionado con la enfermedad; y en el puerperio aumentaron los ataques comparándolo con el embarazo, pero no predominó la localización abdominal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horiuchi T. Hereditary Angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems. Intern Med. 2018;57(Citado 8 de marzo del 2024) 21:3065-6. Disponible en: <https://www.annallergy.org/article/S1081-1206%2822%2900660-3/fulltext>
2. Busse P.J. and Christiansen S.C. Hereditary Angioedema. The New England Journal of Medicine 2020; 382: 1136-1148.

Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012>

3. Jacobs J, Neeno T. The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgrad Med [Internet]*. 2021 [citado 11 Nov 2023]; 133:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2021.1905364>

4. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15:289. PMID:33059692. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77: 1961-1990 . PMID: 35006617

6. Maurer M, et al. Consensus on diagnosis and management of Hereditary Angioedema in the Middle East: A Delphi initiative. *World Allergy Organization Journal*.2022 PMID: 36601261

7. Calderón Llosa O, Gereda Solari JE, Larco Sousa JI, De Arruda Chaves E, Matos Benavides, Castilla Montes C. Guía de Práctica Clínica: Tamizaje, Diagnóstico y Manejo de los Episodios Agudos y Profilaxis del Angioedema Hereditario (AEH). *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar [Internet]*. 2021 [citado 3 Nov 2023]; 5(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/download/548/705/>

8. Salazar-Torres L, Quintana-Gómez F, Díaz- Marín C. El Angioedema hereditario, como causa poco común de dolor abdominal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2019; 35 (3).

Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/issue/view/35>

9. Honda D, Ohsawa I, Shimizu Y, et al. Suffocation due to acute airway edema in a patient with hereditary angioedema highlighted the need for urgent improvements of treatment availability in Japan. *Intern Med* 2018; 57: 3193-3197.

10. Mumneh N, Tick M, Borum M. Angioedema with severe acute abdominal pain: think of hereditary angioedema. *Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]* 2021 [citado 3 Nov 2023]; 45:[aprox. 4 p.]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210-7401\(21\)00081-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210-7401(21)00081-4)

11. Obtulowicz P, et al. Bradykinin mediated gastrointestinal edema as a cause of abdominal attacks in patients with hereditary angioedema due to C1- inhibitor deficiency. *J Physiol Pharmacol*. 2022. PMID: 36193964.

12. Salazar-Torres L, Quintana-Gómez F, Díaz- Marín C. Dolor abdominal por angioedema hereditario. Presentación de casos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2018; 33 (Suplemento especial 36: Congreso Hematología 2017). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/issue/view/28>

13. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, Mayer B, Schauf L, Hoffmann TK, et al. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2018; 16(12):1443-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ddg.13698>

14. Jane C.Y.Wong, et al. Large-Bowel Obstruction from Hereditary Angioedema. *N Engl J med* 2023;389: e41. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMicm2303943>

15. Salazar Torres L, Díaz Marín C,

Quintana Gómez F. Angioedema Hereditario y embarazo, en Villa Clara, Cuba. *Rev Latinoamericana Perinatol.* 2016;19[citado 8 de marzo del 2024] 1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000400009

16. Salazar Torres L. Manejo del embarazo en pacientes con Angioedema hereditario. *Rev Cubana de Obstetr Ginecol* [Internet]. 2019 [citado 18 Oct 2022]; 45(1):[aprox. 5 p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2019/cog191n.pdf>

17. Herrera-Martínez M, Fernández-Caraballo D, Heredia-Ruiz D, de la Torre-Santos ME, Taboada-Lugo N, Salazar-Torres L, González- Herrera L. Estudios de epidemiología genética en fenotipos con determinación compleja en el contexto de un programa doctoral en ciencias básicas biomédicas. *Revista Biomédica* 2019; 38 (1).

18. Salazar Torre L. Capítulo V: Epigenética y Alteraciones Inmunológicas Maternas: Genética e influencia epigenética del Angioedema hereditario. pág. 371-380. En: Origen fetal de las enfermedades del adulto. Ediciones de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal, (FLAMP) Ecuador, Colectivo de autores Latinoamericanos 2019.

19. Dreskin SC. Urticaria and angioedema. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.

20. Kruk T, Marques Fortunato L, de Freitas Batista de Moraes CG, Chong Neto HJ, Regina Mikami L, Pereira Ferrari L, et al. Investigación genética de la fisiopatología y de los síntomas clínicos del angioedema hereditario. *Res Soc Dev* [Internet]. 2020 [citado 17 Dic 2021];9(10):[aprox. 19 p.]. Disponible en:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/>

<article/download/7858/7297/116551>

21. Busse PJ., Christiansen S.C., Riedl M.A., et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*[Internet]. 2021[citado 3 Nov 2022]; 9:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>

22. Betschel, S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi, R., Hébert J, Kanani, A, et.al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma and clin Immunol* [intenet]. 2019 [citado el 7 de Ene 2024]; 15: [aprox.29p] Disponible en: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0376-8>

23. Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, Fili NL, Berardi AM, Zwiener RD, et al. Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema. *Rev Alergia de Mex* [Internet]. 2021 [citado 18 Oct 2023]; 68: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/5ba1/03d2a3329bb7431da191d8b296e9c8d39753.pdf>.

24. Zwiener R, Menéndez A, Berardi A, et al. Angioedema hereditario y embarazo. Revisión de la literatura. En *Autoinmunidad – ISSN 2545-6032 – Buenos Aires*. 2021; 6 (20): 105-110. <https://autoinmunidad.wixsite.com/website/videos>

25. Satomura A, Fujita T, Nakayama T. Comparison of the Frequency of Angioedema Attack, before and during Pregnancy, in a Patient with Type I Hereditary Angioedema. *Intern Med* [Internet]. 2018 [citado 18 Oct 2022]; 57(5): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [10.2169/internalmedicine.9407-17](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9407-17)

26. González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet].

2016 [citado 8 de marzo del 2024]; 26: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27326983/>

27. Pilati N.P., Zanatta M.A., Maltauro D.C., et al. Hereditary Angioedema in Pregnancy and Management without Recombinant Human C1-INH. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2021; 11: 1470-1476. <https://doi.org/10.4236/ojog.2021.1111137>

28. Zornoza-García V, Luengo-Tabernero Á, Caro-Florian J, Álvarez-Sierra V, Álvarez-Domínguez A. Angioedema hereditario en mujer embarazada con parto normal. *Clín Invest Ginecol y Obstetr* [Internet]. 2009 [citado 8 marzo 2024]; 36(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-angioedema-hereditario-mujer-embarazada-con-S0210573X08000154>.

29. Chair Irene, Lacuesta Gina, Nash Christopher M. and Cook Victoria. A challenging diagnosis: hereditary angioedema

presenting during pregnancy. *CMAJ* 2022; 26,194:E1283-7. doi: 10.1503/cmaj.220604

30. Luque-González P, Redondo-Villatoro A, Azcona-Sutil L, Carmona-Domínguez E, Félix-Santamaría C, Cabezas-Palacios MN. Angioedema hereditario tipo III en una embarazada: a propósito de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2021; 89 (10): 810-817. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v89i10.5465>

31. Glocer D, González A, Parrales-Villacreses ME, Martínez P, Salvador Parisi CA. Profilaxis con inhibidor de C1 normal en angioedema hereditario. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2021 [citado 3 Oct 2022];68(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v68n4/2448-9190-ram-68-04-304.pdf>

DIRECCIÓN DE LA AUTORA

Dra. Lay Salazar
salazarlay1968@gmail.com
Villa Clara. Cuba



EFFECTO CARDIOLÓGICO FETAL DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

FETAL CARDIOLOGICAL EFFECT OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Dra. Alejandra Márquez 1
Dr. Rogelio Cruz 1,2

Fecha de recepción: Marzo 29, 2024

Fecha de aprobación: Abril 29, 2024

Cómo citar este artículo:

Marquez A., Cruz R. Efecto cardiológico fetal de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Rev Latin Perinat (2024) 27: 205

RESUMEN

Las cardiopatías congénitas representan la malformación más frecuente en los seres humanos. Sin embargo, no todas las anomalías en vida fetal son secundarias a defectos estructurales primarios, algunos pueden presentarse de forma secundaria a la administración materna de medicamentos cardiotópicos que pueden incluso provocar una remodelación anatómica y disfunción cardíaca con riesgo de muerte intrauterina o muerte neonatal en los casos más severos. Las principales sustancias que pueden ocasionar este tipo de cambios intracardíacos son los antiinflamatorios no esteroideos, los cuales suelen ser utilizados con frecuencia durante el embarazo por sus efectos tocolíticos y analgésicos. Los efectos adversos de los AINEs son independientes a su vía de administración y que incluso ungüentos cutáneos podrían tener los mismos efectos deletéreos observados con su ingesta oral. También se debe evitar el uso de otros medicamentos con posible acción antiinflamatoria (corticoesteroides, escopolamina, aspirina, fluoxetina, isoxsuprina, nafazolina). La dieta no debe subestimarse, pues los alimentos

ricos en polifenoles pueden ocasionar una constricción del CA e incluso hidrops fetal. Prohibir el uso de AINE en el tercer trimestre es una buena conducta, y en caso de requerir su utilización para el manejo de polihidramnios, se deberá tener una estrecha vigilancia por ecocardiografía fetal para monitorizar el flujo ductal con ecografía Doppler

PALABRAS CLAVE: Medicamentos no esteroideos. Efectos terapéuticos adversos. Fármacos de efecto fetal.

ABSTRACT

Congenital heart diseases represent the most common congenital malformation in humans. However, not all anomalies in fetal life are secondary to primary structural malformations; some may occur secondary to the maternal administration of cardiotopic medications that can even cause anatomical remodeling and cardiac dysfunction with the risk of intrauterine death or neonatal death in the more severe cases. The main substances that can cause this type of intracardiac changes are non-steroidal anti-

inflammatory drugs, which are frequently used during pregnancy due to their tocolytic and analgesic effects. The adverse effects of NSAIDs are independent of their route of administration and even skin ointments could have the same deleterious effects observed with oral intake. The use of other medications with possible anti-inflammatory action (corticosteroids, scopolamine, aspirin, fluoxetine, isoxsuprine, naphazoline) should also be avoided. The diet should not be underestimated, as foods rich in polyphenols can cause AC constriction and even fetal hydrops. Prohibiting the use of NSAIDs in the third trimester is good behavior, and if their use is required for the management of polyhydramnios, close monitoring by fetal echocardiography should be performed to monitor ductal flow with Doppler ultrasound.

KEYWORDS: Non-steroidal medications. Adverse therapeutic effects. Fetal effect drugs.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas representan la malformación congénita más frecuente en los seres humanos. Sin embargo, no todas las anomalías en vida fetal son secundarias a malformaciones estructurales primarias, algunas pueden presentarse de forma secundaria a la administración materna de medicamentos cardiotóxicos que pueden incluso provocar una remodelación anatómica y disfunción cardíaca con riesgo de muerte intrauterina o muerte neonatal en los casos más severos. Las principales sustancias que pueden ocasionar este tipo de cambios intracardíacos son los antiinflamatorios no esteroideos, los cuales suelen ser utilizados con frecuencia durante el embarazo por sus efectos tocolíticos y analgésicos; pero también existen muchas sustancias y alimentos con

las mismas propiedades antiinflamatorias y por lo tanto, con los mismos efectos adversos en vida fetal.

Dichos cambios de remodelación se centran en una estructura vascular llamada conducto arterioso, el cual, comunica la circulación sistémica con la circulación pulmonar. Este vaso sanguíneo tiene un impacto en la supervivencia del feto y del recién nacido y juega un papel esencial en la adaptación postnatal. Se describe las bases teóricas, anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que explican la importancia del conducto arterioso en vida fetal y el efecto que puede ocasionar la ingesta inadecuada de los antiinflamatorios no esteroideos, así como el manejo de estos efectos adversos cardiológicos.

Conducto arterioso

El conducto arterioso (CA) es una estructura muscular que permite la comunicación entre la circulación pulmonar y la sistémica en la vida fetal. Está formado por la trifurcación de la arteria pulmonar principal que nace del ventrículo derecho, formándose también las arterias pulmonares derecha e izquierda durante la quinta semana de gestación. Por lo general, tiene una forma tubular, pero puede tener forma de embudo con un extremo estrecho en el lado pulmonar y un extremo ancho en el lado aórtico (1-3). Esta estructura vascular establece la circulación en paralelo en el feto e iguala la presión en los ventrículos derecho e izquierdo. El CA debido a su alta resistencia pulmonar, recibe un 80-85% del gasto cardíaco del ventrículo derecho. Este es uno de los vasos más grandes en el feto, con un diámetro igual al de la aorta descendente (3).

El cierre del CA está regulado por una compleja interacción de moléculas

y mecanismos con factores genéticos subyacentes. El cierre ductal ocurre en dos pasos: el paso funcional (vasoconstricción) y el paso anatómico (remodelación). El CA en vida intrauterina se mantiene permeable por baja tensión de oxígeno, altos niveles de prostaglandinas, óxido nítrico y monóxido de carbono. Después del nacimiento, el cierre ductal ocurre primero por el cierre funcional, seguido por remodelación anatómica. La alta tensión de oxígeno y disminución de los niveles de prostaglandinas mediada por numerosos factores, incluidos los canales de potasio, la endotelina-1 y isoprostanos que conducen a la contracción del ductus. La bradiquinina y los corticoesteroides también inducen a la constricción atenuando a la sensibilidad del ductus a la prostaglandina E₂ (PGE₂). Las células del conducto pueden detectar el oxígeno a través de una red mitocondrial por el papel de la vía Rho-quinasa que termina con un aumento de los niveles de calcio intracelular y contracción de las cadenas ligeras de miosina. El cierre anatómico del ductus también es complejo con diversos mecanismos como la migración y proliferación de células de músculo liso, producción de matriz extracelular, proliferación de células endoteliales que median la interacción de las células sanguíneas (3,4).

La regulación de las paredes de los vasos se ve afectada por ácido retinoico, TGF- β 1, vía de señalización de Notch, hialuronano, fibronectina, sulfato de condroitina, elastina y factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF). Más de 100 genes son efectivos en la vía de las prostaglandinas o en el desarrollo y la estructura del músculo liso vascular que pueden afectar la permeabilidad del conducto. Aunque todos derivan del mismo tejido embrionario, la estructura histológica del CA es completamente

diferente de la que forma la aorta o las arterias pulmonares. Las paredes de ambos vasos se componen principalmente de capas elásticas, mientras que la pared del CA es principalmente muscular. La capa interna de la pared está compuesta por células musculares lisas dispuestas longitudinalmente; mientras la capa exterior es circular. El lado luminal está compuesto por células endoteliales íntimas que residen en la lámina elástica interna. Esta estructura única del CA prepara el escenario para la constricción del vaso después del nacimiento (3).

Aproximadamente el 41% del gasto ventricular combinado del feto pasa por el CA, por lo que debe permanecer abierto para mantener la circulación en paralelo. Logra mantenerse dilatado gracias a la producción continua intramural de prostaglandinas. Su cierre postnatal es gradual en el 88% de los recién nacidos a término normales y sucede a las 10 a 15 horas después del nacimiento (3,5,6).

FISIOLOGÍA DEL CONDUCTO ARTERIOSO IN ÚTERO

Para comprender los efectos de los fármacos en el CA, es muy importante conocer su fisiología durante la vida fetal y sus mecanismos precisos de regulación. Aquí damos una explicación de los principales procesos moleculares y mecanismos de regulación.

El tono del músculo liso está regulado por fosforilación/desfosforilación de la cadena de miosina (MLC). La MLC es fosforilada por la MLC-quinasa independiente del calcio/calmodulina (MLCK) y desfosforilada por MLC-fosfato independiente de calcio (MLCP). Aumento del calcio citosólico activa MLCK, lo que conduce a MLC fosforilación y vasoconstricción. La permeabilidad del

DA está regulada por fuerzas contrarias que causan vasodilatación. En el feto, el CA debe permanecer abierto, por lo que los factores vasodilatadores son más activos que los factores vasoconstrictores. Las prostaglandinas juegan un papel dominante para oponerse a la constricción. Dado que la presión de la arteria pulmonar es muy alta, la presión dentro del CA es muy alta también, impidiendo la constricción(3,7).

Prostaglandinas

Las prostaglandinas se sintetizan a partir del ácido araquidónico por ciclooxigenasas COX1 y COX2 dentro del músculo ductal. Las prostaglandinas circulantes, originadas en la placenta contribuyen a la permeabilidad del CA. Las prostaglandinas son metabolizadas en el pulmón y por el bajo flujo sanguíneo pulmonar fetal conduce a una eliminación reducida por lo que la concentración aumenta(3,8,9,10,11).

La prostaciclina (PGI₂) es el principal producto del ácido araquidónico del CA, pero, aunque se encuentra en mayor cantidad es menos potente que la PGE₂ que es la prostaglandina más importante para regular la permeabilidad del CA y que interactúa principalmente con su receptor EP₄. El EP₄ activa el canal de potasio dependiente de voltaje (K_v) y aumenta la corriente de K⁺ hacia el exterior, induciendo así la hiperpolarización de la membrana, que inhibe la afluencia de Ca²⁺ a través de los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje (Ca_L) y disminuyendo el calcio

intracelular. PGE₂ también activa el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que a su vez activa la proteína quinasa (PKA), que inhibe la cadena ligera de miosina quinasa (MLCK). La inhibición de los bloques de MLCK fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, resulta en la inhibición de la construcción, por lo que se produce vasodilatación. Se mantiene de esta forma la vasodilatación intrauterina del CA por desfosforilación de MLC a MLCP (3,8,9,10,11).

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es producido en el endotelio, que mantiene la permeabilidad del CA al actuar a través del monofosfato de guanosina (cGMP). Después de su producción, se difunde en las células del músculo liso y se une a la guanililciclase soluble, produciendo monofosfato de guanosina (cGMP), que activa la proteína quinasa dependiente de cGMP que induce la vasodilatación. La PGE₂ y NO están acoplados para una compensación recíproca tal que la inhibición de uno de ellos aumenta la concentración del otro (3,12,13).

Monóxido de carbono

Hem oxigenasa 1 y hem oxigenasa 2 que producen monóxido de carbono (CO) se encuentran en el endotelio y en las células del músculo liso del CA. El CO dilata el DA por inhibición de la detección de O₂ citocromo P450, interrumpiendo así la señalización de endotelina-1 Tabla 1 (3,14,15).

Tabla 1.

Tabla 1. Factores que mantienen la permeabilidad del conducto arterioso en el útero
Baja tensión de oxígeno.
Altos niveles de prostaglandinas circulantes.
Aumento en la producción de óxido nítrico.
Aumento de la producción de monóxido de carbono.
Altos niveles de adenosina circulante.
Aumento de AMPc y GMPc intracelulares.
Aumento de las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético.
Activación de los canales de potasio Kv1.5, Kv1.2, Kv2.1, KATP, BKca.

AMPc: monofosfato de adenosina cíclica; GMPc: monofosfato de guanosina cíclica; Kv1.5, Kv1.2, Kv2.1, KATP, BKca: subunidades de canales de potasio.

CIERRE FUNCIONAL POSTNATAL

El CA se mantiene permeable en vida fetal gracias a los procesos fisiológicos previamente descritos, y su cierre funcional debe ocurrir posterior al nacimiento. Generalmente se cierra de forma espontánea a las 8 horas del nacimiento en el 44% de los neonatos normales a término y casi en el 100% cierra a las 72 horas. La tasa y el grado de este cierre están determinados por los factores vasodilatadores y vasoconstrictores. Varios cambios a finales de la gestación contribuyen a un aumento del tono ductal. La constricción del conducto se mantiene a través de 3 factores (16):

- Disminución de la concentración de prostaglandinas por la pérdida de la fuente placentaria y mayor eliminación por los pulmones, y disminución del número de receptores EP4 en la pared ductal.
- Aumento de la presión arterial de oxígeno.
- Disminución de la presión arterial dentro de la luz del CA.

Prostaglandinas disminuidas

Después de pinzar el cordón, las concentraciones de PGE2 caen rápidamente debido a la eliminación de la producción placentaria y al aumento del metabolismo en los pulmones. El metabolismo de la PGE2 en el pulmón está mediado por el transportador de PG, que controla la captación de PGE2 en el tipo de células epiteliales alveolares tipo II. En la célula epitelial alveolar, PGE2 se degrada reversiblemente a un metabolito biológicamente inactivo 15-keto-PGE2 por 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa (15-PGDH). La actividad de 15-PGDH aumenta con el aumento de la edad gestacional. La 15-keto-PGE2 se metaboliza irreversiblemente a 12, 14-dihidro-15-keto-PGE2 por 1-13 reductasa.

Después del nacimiento, la expresión del receptor EP4 disminuye y el aumento de oxígeno reduce la sensibilidad del ductus a la PGE2. Por otro lado, los pulmones también producen bradisinina, que induce vasodilatación en el útero, pero en concentraciones más altas, induce

vasoconstricción. Aunque la PGE2 es el agente más importante en el mantenimiento de la permeabilidad ductal en la vida fetal, existe evidencia que, en la etapa tardía de la gestación, paradójicamente el CA se prepara para el cierre postnatal. En este momento, PGE2 puede promover la expresión de algunos genes implicados en la vasoconstricción (3,8).

Aumento de oxígeno

Durante la vida fetal, la presión de oxígeno en la luz ductal es de aproximadamente 18-28 mmHg, que es adecuado para mantener el ductus abierto. Después del nacimiento, el oxígeno arterial aumenta bruscamente a 80-100 mmHg, que conduce a la vasoconstricción de casi todos los tejidos del músculo liso, a excepción de la arteria pulmonar. La constricción inducida por oxígeno comienza dentro de los 4,6 +/- 1,2 minutos después de un aumento en PaO2 (3).

La vasoconstricción inducida por oxígeno es un proceso de varios pasos. La detección de oxígeno implica un cambio en el estado redox, determinado por mitocondrias y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. Cuando aumenta la PO2, las mitocondrias responden mediante la producción de especies reactivas de O2 (ROS), especialmente H2O2, que cambia el potencial redox celular y altera la función de genes sensibles a redox, sistemas de segundos mensajes y sensibles al oxígeno, canales de potasio, que controlan el potencial de membrana de las células del músculo liso(3).

La respuesta al oxígeno está mediada por los canales de potasio. Aunque la arteria pulmonar y el CA son continuos y tienen canales de potasio activados por voltaje (Kv) similares, su respuesta al oxígeno es

invertido. La hipoxia causa vasoconstricción en la arteria pulmonar y vasodilatación ductal. La expresión reducida de canales Kv1.5 y Kv2.1 da como resultado la falla del cierre ductal. La inhibición de los canales de potasio conduce a la despolarización de la membrana, entrada de calcio en las células a través de canales de calcio tipo L (CaL) y canales de calcio tipo T (CaT), y apertura de inositol. Esto provoca la constricción del CA sin despolarización. La entrada posterior de calcio a través de estos canales promueve la constricción del CA. Los canales de calcio tipo L son en sí sensibles al oxígeno. Los canales de calcio tipo T también regulan la entrada de calcio y se regulan positivamente con una mayor oxigenación(3).

Progesterona

La progesterona regula la síntesis de prostaglandinas y la sensibilidad a las prostaglandinas en las células musculares lisas. La disminución de la progesterona al final del embarazo coincide con el aumento de la sensibilidad del CA a la constricción por indometacina(3).

En resumen, el mecanismo general de cierre funcional del DA implica una caída en los niveles de PGE2 después del nacimiento, que altera la vasodilatación ductal y un aumento concomitante de oxígeno que conduce a la vasoconstricción. El calcio intracelular aumenta, secundario a la inhibición de los canales despolarizados de membrana inducida de Kv y KATP. Tabla 2 (3,8)

Tabla 2. Factores que contribuyen para el cierre del conducto arterioso después del nacimiento.

Altos niveles de oxígeno.
Niveles bajos de prostaglandinas circulantes.
Aumento de endotelina 1.
Activación del citocromo P450.
Aumento del calcio intracelular.
Disminución del AMPc y GMPc intracelular.
Inhibición de los canales de potasio.
Producción de isoprostanos.
Respuesta a la acetilcolina.
Respuesta a la noradrenalina.
Activación de Rho-quinasa.
Liberación de angiotensina II.

CIERRE ANATÓMICO Y REMODELACIÓN

El cierre anatómico es fundamental para evitar la reapertura que se produce a través de un proceso de remodelación. Este proceso implica formación de la íntima de las almohadillas, desmontaje de la lámina elástica interna y pérdida de fibras elásticas en la capa media, migración y proliferación de las células de músculo liso, producción de matriz extracelular y proliferación de células endoteliales y finalmente la interacción de células sanguíneas. Cada paso está relacionado entre si y se produce de forma secuencial. Después de completar el cierre anatómico, el ductus sufre apoptosis y se convierte en el ligamento arterioso.

Vasa vasorum

Se proporciona una cantidad sustancial de nutrientes de la pared ductal por vasa vasorum, que irriga la parte exterior de la pared. Vasa vasorum entra en la pared exterior del conducto y crece hacia el lumen y crece 400-500 μm desde la luz.

La distancia entre la luz y la punta de los vasa vasorum se llama zona avascular del vaso. El espesor de la zona avascular define

la distancia más lejana que aún mantiene oxígeno y homeostasis de nutrientes en el tejido.

Vasa vasorum aparecen en la pared ductal solo después de que el espesor de la pared excede los 400 μm lo cual no es evidente antes de las 28 semanas de gestación. El grosor de la pared ductal en el feto a término es de 1,000 μm , cuando el ductus se contrae después del nacimiento, aumenta el lumen hasta 1,250 μm . En el CA a término, el aumento de la presión tisular que se produce durante la constricción del conducto ocluye el vasa vasorum e impide el flujo de nutrientes a la pared exterior del vaso. Esto da como resultado que la zona avascular efectiva se expanda desde 500 μm hasta todo el espesor de la pared del vaso. Cuando esto ocurre, el centro de la pared del DA se vuelve profundamente isquémico(3,8,17).

En el recién nacido a término, el aumento de la presión intramural ocluye el vasa vasorum que conduce a la inhibición de la provisión de nutrientes y oxígeno a la capa muscular. Posteriormente, la sangre y, por lo tanto, el suministro de oxígeno a la capa celular disminuye, lo que lleve a

la hipoxia y muerte celular. La profunda hipoxia que sigue induce la producción local de factores inducibles por hipoxia 1β y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibe la producción de PGE2 y da como resultado en la apoptosis de las células de músculo liso.

La proliferación de las células endoteliales es mediada por VEGF. La adhesión de las células mononucleares está mediada por VEGF mientras que la formación del tapón plaquetario está mediada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Esto induce una respuesta de inflamación, monocitos y macrófagos comienzan a reclutarse en la pared ductal produciendo factor de crecimiento derivado de plaquetas que es esencial para la migración y proliferación. Durante la vasoconstricción funcional, la pérdida de flujo de sangre en el lumen provoca hipoxia en el músculo ductal, induciendo la secreción de VEGF. (3,8).

Fibras elásticas

La estructura de la pared ductal es sorprendentemente diferente a la pared aórtica con respecto a su contenido elástico. En las grandes arterias, la compleja matriz extracelular y fibras elásticas son esenciales para superar el estrés mecánico y hemodinámico del flujo sanguíneo. Las fibras elásticas bien desarrolladas en la aorta evitan que se colapsen. Sin embargo, en la pared ductal, hay muy pocas y finas fibras elásticas que facilitan el colapso ductal. La pared ductal se compone de una sola una capa media que consta de SMC y una lámina elástica interna delgada superficial. Esta lámina también es muy propensa a la fragmentación. La capa íntima contiene las células endoteliales frente a la luz del ductus. Anomalías de las fibras elásticas y de la lámina elástica puede ser responsable de algunos de

los casos de persistencia de ductus arterioso.

En la pared ductal hay menor proteínas de unión a elastina que conducen a menos depósito de elastina(3,18).

Ácido retinoico

El ácido retinoico estimula el crecimiento de las células de músculo liso y disminuye la apoptosis. La administración prenatal de vitamina A aumenta la producción de fibronectina y ácido hialurónico, lo que lleva a un engrosamiento de la íntima, así como la respuesta del calcio intracelular y la respuesta contráctil del CA al oxígeno. Esta respuesta se activa por la regulación positiva de la subunidad $\beta 1G$ del canal de calcio dependiente de voltaje, que es activado por inhibición inducida por oxígeno del canal de potasio. En otras palabras, el ácido retinoico estimula el cierre tanto funcional y anatómico del CA.(3,19).

Vía de señalización de Notch

Los receptores Notch son críticos para la diferenciación celular y existen cuatro receptores en humanos. Receptores Notch 2 y 3 son abundantes en el músculo liso y regular la proliferación, migración y angiogénesis en la vasculatura. Un descenso en el número de receptores Notch en las células del músculo liso se asocia con regulación a la baja de expresiones génicas relacionadas con los elementos contráctiles.(3,20)

Interacción de células sanguíneas

La isquemia de la pared vascular induce una respuesta inflamatoria local, que activa las células mononucleares en la sangre. La interacción de los leucocitos con P-selectina y la Molécula de Adhesión Intercelular 1 (ICAM-1) son necesarias para el reclutamiento cuando la separación fisiológica está presente y esta interacción sólo es posible cuando el flujo es muy

lento. Por lo tanto, los leucocitos pueden adherirse a la pared ductal sólo después de la vasoconstricción y la pérdida de flujo ductal.

Monocitos y fagocitos se adhieren a la pared del CA a través de la molécula de adhesión de las células vasculares-1 (VCAM-1) cuya expresión aumenta después del nacimiento. VEGF es un factor quimioatrayente para los monocitos. Los monocitos también estimulan el PDGF-B, que es un mediador de la migración del músculo liso. El efecto de plaquetas en el cierre ductal es mínimo en recién nacidos a término, pero es más pronunciado en los recién nacidos prematuros.

Durante el proceso inicial de vasoconstricción, el desprendimiento de células endoteliales desencadena la adhesión de las plaquetas al "sitio de lesión", formando un tapón de plaquetas que bloquea aún más la luz. Por lo tanto, un recuento bajo de plaquetas se correlaciona directamente con retraso en el cierre del DA.(3,21,22).

Fondo genético

Aunque se originan del mismo linaje de la cresta neural, existen importantes diferencias transcripcionales entre la aorta y CA. Varios estudios destacan el efecto de la predisposición genética a la permeabilidad del CA. Estos incluyen la vía de las prostaglandinas (es decir, contracción del músculo liso). En general, hay más de 100 genes que están implicados en el desarrollo del CA.

El gen HPGD codifica la hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15- (NAD) que es responsable del metabolismo de PGE2. La eliminación de este gen conduce a niveles elevados de PGE, dejando el CA abierto y con riesgo de muerte neonatal.(3,23).

Los genes regulados positivamente durante el cierre ductal son fosfodiesterasa 4B (PDE4B), piruvato deshidrogenasa cinasa 4 (PDK4) y proteína 3 de Unión al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGFBP3).

Los genes regulados a la baja incluyen inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 1C y alfa2-glucoproteína 1 (AZGP1). PDE4B limita la acumulación de cAMP minimizando el efecto vasodilatador de las prostaglandinas(3).

El músculo liso del CA se contrae en respuesta al oxígeno. La miocardina regula la expresión de genes para proteína contráctiles en las células del músculo liso (SMC) y selectivo, la delección o ablación de miocardina produce la muerte. Tcfao2b es el gen que codifica el factor de transcripción en la cresta neural, a partir de las cuales se origina el CA.(3).

Los canales de calcio tipo L son esenciales para el cierre ductal y los genes que codifican la Na/K ATPasa (Akq1b1) y una subunidad de los canales de calcio tipo L están altamente expresados en el CA.(3,23).

El efecto vasoconstrictor del oxígeno en el CA está mediado por endotelina-1 (ET-1). Hay dos receptores de membrana para ET-1. El receptor ETA está codificado por el gen Ednra y el receptor ETB está codificado por el gen Ednrb. El receptor ETB inhibe la vasoconstricción dependiente de endotelina. La regulación a la baja de este receptor daría como resultado un aumento de los niveles de ET-1, lo que conduce a la vasoconstricción del CA.(3,24).

Factores mecánicos y hemodinámicos

En vida fetal, la presión arterial pulmonar

alta, junto con la baja resistencia sistémica en la placenta resulta en el movimiento de sangre de derecha a izquierda a través del CA de modo que una gran proporción de sangre procedente de la circulación umbilical se dirige a la circulación sistémica sin pasar por el lecho vascular pulmonar. Después del nacimiento, el pinzamiento del cordón umbilical aumenta la resistencia sistémica mientras que la ventilación de los pulmones disminuye la resistencia vascular pulmonar y aumenta así la circulación sanguínea pulmonar; por lo que el movimiento de sangre se invierte en el CA de izquierda a derecha. Esta repentina inversión a través del CA aumenta el flujo sanguíneo pulmonar aún más. En el recién nacido a término, la derivación dominante de izquierda a derecha se logra a los 10 minutos del nacimiento y es completamente de izquierda a derecha a las 24 horas.(3,24).

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

La razón más común para la constricción ductal fetal es la administración de los inhibidores sintasa de las prostaglandinas, principalmente fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) con el objetivo de prevenir el parto pretérmino o polihidramnios. Este riesgo ha sido cuantificado por Koren y cols. con un odds ratio de 15.04 (IC del 95%: 3.29-68.68), especialmente si esto ocurre en el tercer trimestre. Esta información es confirmada por un reciente estudio donde sus hallazgos confirman que la medicación a largo plazo puede provocar oligohidramnios y constricción del CA en el segundo trimestre avanzado, mientras que el uso a corto plazo en el segundo trimestre parece estar asociado con tal riesgo. En un estudio con fetos de 28 a 32 semanas de gestación, se comprobó que el uso de indometacina presenta un efecto constrictor del CA después de cuatro horas de su ingesta, con normalización de

los índices ecocardiográficos después de 24 horas de la suspensión.

Todos los tratamientos farmacológicos disponibles destinados a cambiar el tono ductal utilizan la vía de las prostaglandinas ya sea por la vía de la ciclo-oxigenasa (indometacina e ibuprofeno) o la vía de la peroxidasa (paracetamol).

La indometacina y el ibuprofeno inhiben de forma no selectiva las enzimas ciclooxigenasas; evitando así la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas.(3).

La edad gestacional del feto, así como la raza, el origen étnico, el crecimiento y la exposición a corticoesteroides prenatales modifican los efectos de las prostaglandinas y determinarán la tasa de cierre inducido por fármacos. El efecto de los AINEs sobre el CA depende de la edad gestacional en que se administra, no observando efectos en fetos expuestos antes de las 20 semanas de gestación; 5-10% de riesgo en los fetos menores de 27 semanas y cerca del 100% cuando se inicia después de las 32 semanas. (3,25,26,27). La constricción del CA secundaria a AINEs ocurre generalmente dentro de los primeros nueve días de su ingesta.

En el lactante a término, los receptores de PGE2 están regulados a la baja después del nacimiento. Sin embargo, en el recién nacido prematuro, la producción de receptores aumenta, lo que hace que el CA tenga una tendencia a la vasodilatación y, por lo tanto, sea resistente a la indometacina o al ibuprofeno. La expresión de COX1 y COX2 aumenta a medida que avanza la madurez en el feto. Los inhibidores de la COX disminuyen el flujo vasovasorum, lo que provoca hipoperfusión y lesión isquémica en la pared del vaso. El

conducto prematuro también sintetiza otros vasodilatadores como NO, TNF- β e IL-6 en respuesta a la hipoxia de la pared. La disminución de las concentraciones de ATP también impide que el CA se contraiga. Por lo tanto, el conducto prematuro se vuelve más resistente al tratamiento con agentes constrictores.(3,28,29,30,31).

Inhibidores de la ciclo-oxigenasa (COX)

La sensibilidad ductal a la indometacina aumenta con la edad gestacional. La tasa de respuesta a la indometacina es alrededor del 5-10% en lactantes <27 semanas de gestación, mientras que es casi el 100% por encima de las 34 semanas. La vida media de la indometacina es de 4-5 horas. Las tasas de cierre varían del 48-98.5% dependiendo de la dosis, método y duración de la administración.

El ibuprofeno es un inhibidor de la COX no selectivo. La eliminación es más lenta después de la administración oral y la tasa de cierre también es mayor. Su eficacia para el cierre ductal es la misma que la indometacina. (26) Otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos como la aspirina, metamilol, la nimesulida y el diclofenaco tienen similares efectos constrictores en el CA.

Inhibidores de la peroxidasa (POX).

El paracetamol (acetaminofén) inhibe la enzima POX que cataliza la conversión en prostaglandina 2 a prostaglandina H2 (PGH2), sin ninguna vasoconstricción periférica. Aunque comúnmente se le menciona dentro de la familia de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, no tiene ningún efecto anti-inflamatorio (3,28).

El paracetamol induce la reducción en la producción de PGH2 puede ser contrarrestada por los peróxidos de lípidos y la propia prostaglandina G2 (PGG2). La diferencia madurativa en la producción de hidroperóxido lipídico en recién nacidos prematuros puede contribuir al cierre ductal inducido por paracetamol (3,28).

Los glucocorticoides también tienen efectos vasoconstrictores sobre el conducto, así como efectos sinérgicos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como resultado de la disminución de la sensibilidad de las células de músculo liso ductales a las prostaglandinas.

Algunas publicaciones informan casos que involucran otros medicamentos no reconocidos previamente como asociados a la constricción/cierre del CA, incluidos vasoconstrictores nasales, cafeína, isoxsuprina, escopolamina y fluoxetina.

En el feto prematuro, los niveles elevados de corticoesteroides se asocian con una disminución de la sensibilidad del conducto a los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas, y la administración prenatal de corticoesteroides, principalmente para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria también ha disminuido la incidencia de Persistencia del Conducto Arterioso en estos bebés (29,31).

Polifenoles

Los polifenoles y su respuesta antiinflamatoria pueden también modificar las concentraciones plasmáticas de prostaglandina E2 en las mujeres embarazadas.(1,2,3,25,32,33,34,35) Análisis prospectivos mediante evaluación ecocardiográfica fetal han demostrado que fetos expuestos a polifenoles maternos por

dieta mediterránea o vegana tienen una tendencia a presentar un tamaño menor del conducto arterioso y ventrículo derecho del corazón que los fetos no expuestos.

Hay muchas sustancias y alimentos con propiedades antiinflamatorias y propiedades antioxidantes, como las ricas en polifenoles o flavonoides. Por ejemplo, 30-40% del extracto sólido del té verde se compone de polifenoles, principalmente catequinas, ejercen sus efectos anti-inflamatorios a través de la inhibición de las prostaglandinas

endógenas. Se han informado efectos similares con el té negro, cápsulas veganas como el resveratrol, mate, jugo de naranja y chocolate amargo. Consumo excesivo de estos alimentos por parte de la mujer embarazada puede influir en la dinámica de inhibidor la COX y vía de la síntesis de la PG. La cantidad de flavonoides necesaria para desencadenar el cierre ductal clínicamente significativo queda por ser determinado.¹ En la Tabla 3 se encuentra una lista de los alimentos ricos en polifenoles.

Tabla 3. Alimentos que contienen polifenoles.
Maní
Remolacha
Moras
Cerezas
Fresas
Naranja
Cáscara de la manzana roja
Uvas
Manzanilla
Té negro y té verde
Café
Chocolate
Tomate
Aceite de oliva
Vegetales verdes (lechuga, espinacas)

CONSTRICCIÓN/CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO

La constricción/cierre significativo del CA en ausencia de defecto estructural fetal ha sido notificado como un evento clínico poco frecuente pero grave, puede tener consecuencias hemodinámicas asociadas con grave morbilidad y mortalidad. Dependiendo del grado de restricción de CA

puede resultar en una variedad de situaciones clínicas, los casos más graves se caracterizan por un aumento inmediato de la poscarga en el ventrículo derecho, posteriormente insuficiencia tricuspídea, dilatación auricular derecha, e incluso hipertrofia del ventrículo derecho, que puede conducir al desarrollo de hidrops fetal o eventualmente a la muerte intrauterina. La presencia de hidrops es

indicativo de una disfunción grave del corazón derecho, ya que alrededor del 40% de ellos mueren inmediatamente antes o después del nacimiento. Debido a esta anomalía hemodinámica, puede provocar hipertrofia de la túnica media y constricción de los vasos pulmonares, lo que conduce a una hipertensión pulmonar provocando distrés cardiopulmonar severo debido al daño del miocardio por cambio vascular pulmonar y que puede tener progreso posnatal. La exposición intrauterina a AINE se analiza como un factor de riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar persistente del recién nacido(1,3,35,36,37).

Zielinsky et al. mostró por primera en humanos que la resolución de la constricción ductal fetal es seguida por una caída de la presión arterial pulmonar y por un aumento de la madurez vascular pulmonar, en un grado significativamente mayor que el observado en fetos normales durante el mismo periodo gestacional. Las neoformaciones vasculares y el paulatino aumento de la madurez pulmonar en la gestación hacen que la presión arterial

pulmonar, que es elevada al principio de la gestación, tenga una tendencia fisiológica a disminuir progresivamente hacia el final del embarazo; sin embargo, en presencia de constricción del conducto fetal, este impacto en la circulación vascular pulmonar puede no ocurrir o puede ser menor(34).

Antes de diagnosticar una constricción/cierre del CA, un diagnóstico diferencial tiene que hacerse con coartación de aorta, estenosis pulmonar y Complejo Fallot.

Signos ecográficos y del Doppler.

Para el diagnóstico de constricción del CA es esencial el Doppler color y el pulsado.

El corte de cuatro cámaras en escala de grises muestra un ventrículo derecho hipocinético y dilatado debido a la sobrecarga de volumen (Figura 1). El Doppler color revela insuficiencia tricuspídea, la cual generalmente es holosistólica con velocidades máximas mayores de 200 cm/s. La visualización del tracto de salida del ventrículo muestra una arteria pulmonar dilatada con CA estrecho.

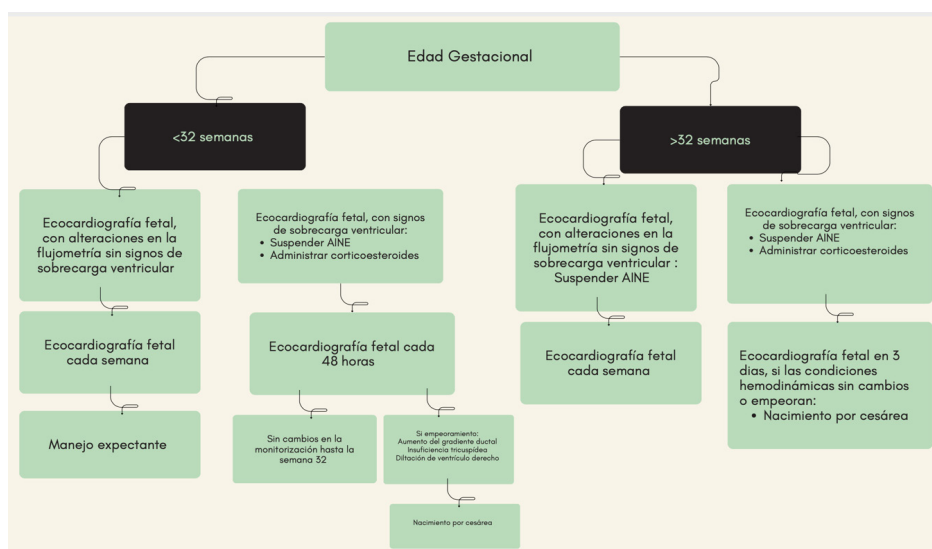


Diagrama de flujo de manejo de la constricción/cierre del CA fetal.

El índice de pulsatilidad (IP) normal en el CA es de 2.46 +/- 0.52 durante toda la gestación. En caso de constricción de CA, la circulación sanguínea a través del ductus se caracteriza por flujo turbulento, aumento de la velocidad del flujo sistólico y diastólico con una disminución de su IP. La tabla 4 establece los criterios diagnósticos para restricción intrauterina del CA: en la primera publicación, el punto de corte del IP era <1.9, pero estudios recientes tomaron en cuenta un umbral mayor (<2.2). Una velocidad sistólica máxima superior a 140 cm/s junto con una velocidad de flujo diastólico superior a 35 cm/s indica constricción de CA. Los fetos con cierre completo del CA muestran ausencia de flujo ductal o incluso flujo reverso en el CA.

Los estudios anteriores sobre constricción del CA se centraron en las características ecocardiográficas para el diagnóstico y no se había discutido la diferencia de la morfología y función entre los diferentes segmentos del miocardio. Se ha publicado recientemente un estudio donde se describe la morfología y función del corazón fetal utilizando la tecnología de cuantificación del corazón fetal (FHQ) en el corte de cuatro cámaras (4C), fracción de acortamiento (FA) y el cambio de área fraccional (FAC) del ventrículo derecho, especialmente en los segmentos basal-medio.

El índice de esfericidad global se redujo significativamente, así como la fracción de acortamiento, la tensión longitudinal global y el ambio fraccional de área del ventrículo derecho en estos fetos. Al agravarse la constricción del CA, mejoró la compensación de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Esto se debe a que cuando se daña el miocardio fetal, no todos los segmentos de la pared ventricular se lesión al mismo tiempo. Aunque la tensión longitudinal global (GS por sus siglas en inglés) se reduce cuando se reduce la capacidad de deformación de algunos segmentos de la pared ventricular, la deformación miocárdica de otros segmentos puede aumentar para compensar esto. Se observó que la pared ventricular derecha casi no tenía movimiento y la función diastólica estaba reducida, se especula que esto pueda deberse a un aumento de la poscarga aguda del ventrículo derecho, lo que lleva a isquemia del ventrículo derecho y daño al miocardio fetal, provocando un llenado restringido y poco flujo a través de la válvula tricúspide. Además, la función sistólica reducida del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardiaca, la disminución del flujo sanguíneo y el aumento de la presión en las cámaras cardíacas provocan reflujo de sangre periférica, derrame pericárdico y edema tisular(37).

Tabla 4. Constricción del CA intrauterino: parámetros para el diagnóstico después de la semana 27 de gestación.	
Turbulencia ductal	
Velocidad sistólica máxima	>1.4 m/s
Velocidad de flujo máximo diastólico	>0.35 m/s
Índice de pulsatilidad	<2.2

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA CONSTRICCIÓN DUCTAL

La constricción del CA inducida por fármacos es reversible en la mayoría de los casos, a un retroceso de los hallazgos, observando reducción de la velocidad sistólica y de la velocidad diastólica dentro de las 24-48 horas de su suspensión.³¹ Por lo tanto, ante el diagnóstico ecocardiográfico fetal de constricción del CA, debe recomendarse la suspensión inmediata y total de los medicamentos con acción antiinflamatoria (AINE). De ser posible, ante la eventualidad de consumo materno de otros medicamentos con posible acción antiinflamatorio (corticoesteroides, escopolamina, aspirina, fluoxetina, isoxsuprina, nafazolina), es mandatorio considerar su suspensión. Además, se debe restringir la dieta con polifenoles por los efectos antes descritos.

En la actualidad, no existe consenso sobre el momento para finalizar el embarazo, en nuestra experiencia, ante la presencia de esta condición fetal, el mejor manejo consiste en un control fetal continuo, vigilancia seguida de un parto prematuro urgente si los parámetros hemodinámicos y morfológicos específicos indican que los riesgos fetales en el útero superan a los de un parto prematuro.

La conducta obstétrica presentada, suele tener un excelente pronóstico neonatal, debido principalmente a un buen momento del parto y una disminución consiguiente de la resistencia vascular pulmonar fetal. Retrasar el nacimiento cuando la hemodinámica y las condiciones fetales no son favorables, puede provocar hipertensión pulmonar persistente, convirtiéndose en una situación grave y afectar irrevocablemente la supervivencia y bienestar fetal. En los casos en lo que no

hubiera reversión de la constricción del CA y sus consecuencias después del manejo, la finalización del embarazo posterior a la inducción de madurez pulmonar podría ser una opción adecuada.

CONCLUSIÓN

Es sumamente relevante reconocer los efectos cardiotóxicos de los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas y evitar al máximo su utilización a partir de las 32 semanas de gestación. Durante el control prenatal, se debe realizar consejería y otorgar recomendaciones precisas de rutina a todas las embarazadas para la prevención primaria de la constricción del CA.

Los efectos adversos de los AINEs son independientes a su **vía de administración** y que incluso ungüentos cutáneos podrían tener los mismos efectos deletéreos observados con su ingesta oral. También se debe evitar el uso de otros medicamentos con posible acción antiinflamatoria (corticoesteroides, escopolamina, aspirina, fluoxetina, isoxsuprina, nafazolina). La dieta no debe subestimarse, pues los alimentos ricos en polifenoles pueden ocasionar una constricción del CA e incluso hidrops fetal. Prohibir el uso de AINE en el tercer trimestre es una buena conducta, y en caso de requerir su utilización para el manejo de polihidramnios, se deberá tener una estrecha vigilancia por ecocardiografía fetal para monitorizar el flujo ductal con ecografía Doppler.

En caso de presentar signos ecográficos sugestivos de constricción del CA como disminución del IP del CA, aumento del flujo sistólico, regurgitación tricuspídea, flujo reverso en el CA o hidrops, se debe hacer un interrogatorio dirigido a identificar un posible efecto farmacológico, mantener

dieta restrictiva en polifenoles y realizar seguimiento ecocardiográfico frecuente hasta confirmar que los efectos adversos hayan revertido completamente y en caso de que persistan o empeoren, contemplar la finalización de la gestación por cesárea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genovese F, et al. Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction-closure. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 2015, vol. 8, no 1, p. 57-62.
2. Operle M.; Anderson S. Premature closure of the ductus arteriosus in an otherwise healthy fetus. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 2019, vol. 35, no 3, p. 235-239.
3. Ovali F. Molecular and mechanical mechanisms regulating ductus arteriosus closure in preterm infants. *Frontiers in Pediatrics*, 2020, vol. 8, p. 516.
4. Raju TNK. From Galen to Gross and beyond: a brief history of the enigmatic patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology*, 2019, vol. 39, no 11, p. 1442-1448.
5. Reese J. Towards a greater understanding of the ductus arteriosus. *En Seminars in perinatology*. NIH Public Access, 2018. p. 199.
6. Matsui H.; McCarthy K. P.; Ho S. Morphology of the patent arterial duct: features relevant to treatment. *Images in paediatric cardiology*, 2008, vol. 10, no 1, p. 27.
7. Somlyo AP; Somlyo A. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiological reviews*, 2003, vol. 83, no 4, p. 1325-1358.
8. Hundsheid T. et al. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity—beyond prostaglandins and oxygen. *Pediatric research*, 2019, vol. 86, no 1, p. 28-38.
9. Fan F. et al. Effect of PGE₂ on DA tone by EP₄ modulating Kv channels with different oxygen tension between preterm and term. *International journal of cardiology*, 2011, vol. 147, no 1, p. 58-65.
10. Lewis RS. Store-operated calcium channels: new perspectives on mechanism and function. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2011, vol. 3, no 12, p. a003970.
11. Clyman, R. et al. Calcium-dependent and calcium-sensitizing pathways in the mature and immature ductus arteriosus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2007, vol. 293, no 4, p. R1650-R1656.
12. Baragatti B. et al. Interactions between NO, CO and an endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) in maintaining patency of the ductus arteriosus in the mouse. *British journal of pharmacology*, 2007, vol. 151, no 1, p. 54-62.
13. Soldini D. et al. Indomethacin promotes nitric oxide function in the ductus arteriosus in the mouse. *British journal of pharmacology*, 2008, vol. 153, no 8, p. 1631-1640.
14. Van der Sterren S, et al. Vasoactivity of the gasotransmitters hydrogen sulfide and carbon monoxide in the chicken ductus arteriosus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2011, vol. 301, no 4, p. R1186-R1198.
15. Coceani F. et al. Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implications for the regulation of muscle tone. *British journal of pharmacology*, 1997, vol. 120, no 4, p. 599-608.

16. Nomura T. et al. The two-step model of prostaglandin signal termination: in vitro reconstitution with the prostaglandin transporter and prostaglandin 15 dehydrogenase. *Molecular pharmacology*, 2004, vol. 65, no 4, p. 973-978.
17. Nomura T. et al. The two-step model of prostaglandin signal termination: in vitro reconstitution with the prostaglandin transporter and prostaglandin 15 dehydrogenase. *Molecular pharmacology*, 2004, vol. 65, no 4, p. 973-978.
18. Hsihel Y.T. et al. Transcription profiles of the ductus arteriosus in Brown-Norway rats with irregular elastic fiber formation. *Circulation Journal*, 2014, vol. 78, no 5, p. 1224-1233..
19. Wu L. et al. Differential response of human fetal smooth muscle cells from arterial duct to retinoid acid 1. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2008, vol. 29, no 4, p. 413-420.
20. Lezoualch F. et al. "Cyclic AMP sensor EPAC proteins and their role in cardiovascular function and disease." *Circulation research*, 2016, vol. 118, no 5, p. 881-897.
21. Echler et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nature medicine*, 2010, vol. 16, no 1, p. 75-82.
22. Clyman R., Chemtob S. "Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap." *Nature medicine*, 2010, vol. 16, no 1, p. 33-35.
23. Sheley E. et al. "Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus-specific genes that regulate vascular tone." *Physiological genomics*, 2014, vol. 46, no 13, p. 457-466.
24. Bokemkamp R. et al. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology*, 2010, vol. 98, no 1, p. 6-17.
25. Shima Y. et al. Idiopathic severe constriction of the fetal ductus arteriosus: a possible underestimated pathophysiology. *European journal of pediatrics*, 2011, vol. 170, p. 237-240.
26. Jensen E. et al. Association between use of prophylactic indomethacin and the risk for bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 2017, vol. 186, p. 34-40.
27. Pacifici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent ductus arteriosus closure. *Pediatric Drugs*, 2013, vol. 15, p. 363-376.
28. Allegaert K. et al. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Archives of disease in childhood*, 2013, vol. 98, no 6, p. 462-466.
29. Friedman E. et al. Effects of maternal aspirin treatment on hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants—pilot study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2022, vol. 35, no 5, p. 958-963.
30. Abuhamad A. Ecocardiografia fetal, Ediciones Journal, 2018, cap. 24, p. 392-394.
31. Lopes LM, et al. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2016, vol. 29, no 4, p. 638-645.
32. Allegaert K. et al. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 2019, vol. 85, no 1, p. 245-251.
33. Vian I. et al. Increase of prostaglandin E2 in the reversal of fetal ductal constriction after polyphenol restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018, vol. 52, no

5, p. 617-622.

34. Zielinsky P., et al. Improvement in fetal pulmonary hypertension and maturity after reversal of ductal constriction: prospective cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2021, vol. 58, no 3, p. 420-427.

35. Wen, J., et al. Fetal Ductus Arteriosus Premature Constriction An Analysis of 22 Cases. *International Heart Journal*, 2022, vol. 63, no 4, p. 722-728.

36. Dathe K. et al. Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation

of the German Embryotox cohort. *BMC pregnancy and childbirth*, 2022, vol. 22, no 1, p. 666.

37. Li T., et al. Evaluation of changes of cardiac morphology and function in fetuses with ductus arteriosus constriction by Speckle-tracking echocardiography. *Frontiers in Pediatrics*, 2023, vol. 11, p. 420-427.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Rogelio Cruz

rcruz@medicinafetalmexico.com

Guadalajara. México

