



REVISTA LATINOAMERICANA DE PERINATOLOGÍA

Órgano Oficial de la

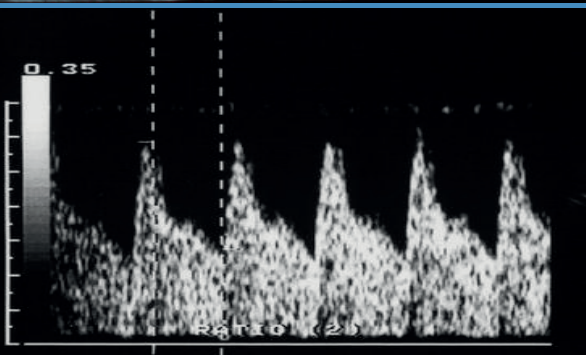
Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal

ISSN print: 1390-8480

ISSN online: 1390-8499

Rev Latin Perinat 2024, 27 (3)

Fundada en 1982



**MENSAJE DE INVITACIÓN AL CONGRESO MUNDIAL DOHAD,
BUENOS AIRES, 2025
INVITACIÓN A MIEMBROS FLAMP**

**MENSAJE DEL CONSEJO EDITORIAL Y DE INVESTIGACIÓN
LUEGO DE LOS PRIMEROS 40 AÑOS**

- ARTÍCULO POR INVITACIÓN**
EL SISTEMA INMUNE EN LA GESTACIÓN NORMAL Y EN LA PREECLAMPSIA.
- ARTÍCULOS ORIGINALES**
CERTeza EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA PREECLAMPSIA
FENOTIPOS Y RIESGO DE MUERTE NEONATAL EN LA
PREMATURIDAD, LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO
INTRAUTERINO Y EL BAJO PESO AL NACER.
CONTROL DEL DOLOR OBSTÉTRICO MEDIANTE ANALGESIA
PERIDURAL DE BAJA DOSIS EN EL TRABAJO DE PARTO
AMBULATORIO
CERTeza EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS
MALFORMACIONES QUÍSTICAS
- REPORTE DE CASOS**
DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO PRENATAL DE LA
DEXTROTRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS EN
ASOCIACIÓN A ESTENOSIS PULMONAR
RESULTADO MATERNO FETAL SATISFACTORIO EN SÍNDROME
DE MARFAN
- ARTÍCULOS DE REVISIÓN**
DIABETES GESTACIONAL Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS
HIPOGLUCEMIANTES ORALES E INSULINA EN LA MADRE E
HIJO.
- ARTÍCULOS DE EPIGENÉTICA Y GENÓMICA**
PROGRAMACIÓN EPIGENÉTICA, NUTRICIÓN MATERNA Y
DESARROLLO FETAL
- ARTÍCULO DE TERAPIA Y CIRUGÍA FETAL**
PROCEDIMIENTO EXIT Y FETOSCOPIA EN TUMORES
CERVICALES FETALES.
DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE ESPINA BÍFIDA

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.





13th World Congress

DOHaD

a bridge towards One Health

September 7-10 **2025**
Buenos Aires · Argentina

13th World DOHaD Congress

A bridge towards One Health

**CALL FOR SHORT COURSES, JOINT CONFERENCES
AND SYMPOSIA PROPOSALS**

Proposals must fit into at least
one of the following categories:

- Short Course
- Joint Conference
- Symposia

Deadline: November 4th, 2024

Send your proposal to: scientificprogram@dohad2025.com.ar

For all proposals, we highly recommend multiethnic and gender-balanced speaker panels.

**FOR MORE INFORMATION,
INCLUDING THE MAIN TOPICS
OF THE CONGRESS, PLEASE,
ACCESS THE QR CODE:**



SCIENTIFIC PROMOTION



KCL Dept Women and Children's Health
10th Floor, North Wing,
St Thomas' Hospital
Westminster Bridge Road
London SE1 7EH

SCIENTIFIC ORGANIZATION



Latin American DOHaD Regional Society
sec.la.dohad@gmail.com
www.ladohadsociety.com/

GENERAL ORGANIZATION



MET GROUP
Av. Cabildo 642 - Piso 11° - CABA - Argentina
Tel: (+5411) 5263-3 MET (638)
info@metgroup.com.ar
www.metgroup.com.ar

INVITACIÓN A CONGRESO MUNDIAL DOHAD, Buenos Aires

Estimados amigos de la Federación Latinoamericana de Medicina Perinatal (FLAMP):

En nombre del Comité Organizador, tenemos el agrado de invitarlos al 13º Congreso Mundial de la Sociedad DOHaD Internacional (Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad) que tendrá lugar del 7 al 10 de septiembre de 2025 en Buenos Aires, Argentina. El Congreso reunirá a destacados investigadores, médicos clínicos, expertos en Salud Pública, académicos y responsables de la formulación de políticas regionales, comprometidos con la reducción de la carga mundial de las enfermedades no transmisibles (ENT) transgeneracionales.

El lema central del Congreso, **“DOHaD: Un puente hacia una sola salud”**, subraya los vínculos vitales entre la salud humana, animal y ambiental. Al integrar las perspectivas de DOHaD y Una Salud, nuestro objetivo es promover la colaboración interdisciplinaria y los enfoques preventivos de los desafíos de salud. También abordaremos los impactos del cambio climático en la salud mundial, reforzando la necesidad de soluciones sostenibles e integradas.

Los ejes temáticos centrales de nuestro programa científico incluyen

Influencia de la salud y el estilo de vida preconcepcional de los padres en la descendencia.

Papel de la placenta en la regulación de la salud de las próximas generaciones.

Epigenética, Nutrición materno fetal y Desarrollo Infantil.

Implicación inmunológica en las alteraciones hipertensivas del embarazo y su repercusión fetal

Mecanismos detrás de los efectos transgeneracionales en la salud.

Impacto de prácticas de alimentación de lactantes y niños pequeños en la salud a largo plazo.

Impacto en la salud a lo largo de la vida de las exposiciones tempranas y los contaminantes ambientales.

Efectos de la sanidad vegetal y animal en los individuos en edad reproductiva y sus crías.

Efectos del cambio climático en la salud de las generaciones futuras

Intervenciones de DOHaD durante el embarazo, la infancia y la primera infancia.

Big Data, Inteligencia Artificial y cohortes en la investigación de DOHaD.

Políticas de Salud Pública a lo largo del ciclo de vida.

El 13º Congreso DOHaD será una oportunidad única para la creación de redes y colaboraciones, con un sólido programa que incluye presentaciones plenarias, simposios dinámicos y talleres interactivos. Los asistentes compartirán sus investigaciones de vanguardia y sus ideas innovadoras, fomentando el crecimiento profesional y asociaciones duraderas en diversos campos.

Esperamos encontrarnos en Buenos Aires, una ciudad célebre por su rica cultura y cálida hospitalidad. Los invitamos a compartir una experiencia enriquecedora mientras trabajamos por un futuro más saludable para todos. La participación de cada uno de ustedes será valiosísima para avanzar en nuestros objetivos y promover el bienestar global.

Alicia Beatriz Mota, Antonio Marcus Paes, Nestor Alejandro Dinerstein
Copresidentes del 13º Congreso Mundial DOHaD

**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 Kahhale

**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 (3))
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)

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. Latín. Perinat. 2024, 27 (3)

**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 (3)

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJE DE INVITACIÓN AL CONGRESO MUNDIAL DOHaD, Buenos Aires, 2025
Invitación a Miembros FLAMP

MENSAJE DEL CONSEJO EDITORIAL Y DE INVESTIGACIÓN
Luego de los primeros 40 años 223

ARTÍCULO POR INVITACIÓN
El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia. 227
Dalton Avila, Lay Salazar
(Ecuador, Cuba)

ARTÍCULOS ORIGINALES
Certeza en el diagnóstico prenatal de las malformaciones quísticas 245
Andrea Gallardo, Antonio Galán, Javier Malde, Andrea Samper, María Paz Carrillo.
(España)
Fenotipos y riesgo de muerte neonatal en la prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer. 253
Carlos Grandi, Fernando Redondo, Omar R. Falcó, Vicente Contini, Paulo R.H. Rocha, Gabriela Pap da Silva, Davi Casale Aragon, Viviane Cunha Cardoso
(Argentina)
Control del dolor obstétrico mediante analgesia peridural de baja dosis en el trabajo de parto ambulatorio 263
Hugo Sabatino. Franklin Sarmiento Braga. Raquel da Rocha Pereira
(Brasil)
Certeza en el diagnóstico clínico de la preeclampsia 273
Dayana Ruiz, Lay Salazar
(Cuba)

REPORTE DE CASOS
Diagnóstico ecográfico prenatal de la dextrotransposición de grandes arterias en asociación a estenosis pulmonar 285
Mariana Girón, Alexandra Rivero, Marvinia Romero, Armelid Mora, Jeiv Gómez, Carlos Cabrera Lozada
(Venezuela)
Resultado materno fetal satisfactorio en Síndrome de Marfan 295
Milfred Utrera, Marvinia Romero, Carla Vallejo, Jeiv Gómez, Carlos Cabrera Lozada
(Venezuela)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Diabetes gestacional y efectos adversos de los hipoglucemiantes orales e insulina en la madre e hijo. 303
Aline Matté, Franciele Machado Duarte, Cristiane Matté
(Brasil)

ARTÍCULOS DE EPIGENÉTICA Y GENÓMICA

- Programación epigenética, Nutrición materna y Desarrollo fetal..... 327
Marianela Rodríguez, Dalton Avila, Fernando Avila Stagg, Ricardo Garcia Cavazos,
Samuel Karchmer
(Uruguay, Ecuador, México)

ARTÍCULO DE TERAPIA Y CIRUGÍA FETAL

- Procedimiento Exit y Fetoscopia en tumores cervicales fetales. 337
Savino Gil-Pugliese, Rogelio Cruz-Martínez
(México)

- Diagnóstico ecográfico de espina bífida 347
Miguel A. Martínez Rodríguez, Rogelio Cruz Martínez
(México)

MENSAJE DE LOS EDITORES

LUEGO DE LOS PRIMEROS 40 AÑOS....

Hace tiempo decidimos formar un grupo y hemos comprendido la importancia del diálogo permanente y sincero. Si sabemos escucharnos, estamos construyendo ya una comunicación sólida y consolidada por el respeto mutuo y por la naturaleza de la búsqueda de nosotros mismos. En el grupo, se debe conocer qué piensa cada quién y qué piensan todos sobre una situación propuesta o sentida. Es éste el asunto más importante, pues sus integrantes reunidos son el elemento dinámico y dinamizador del proceso de estudio.

Se debe analizar qué fue aquello que los motivó para arrancar, qué fue lo que hallaron como elementos unificadores y con qué expectativas iniciaron el proceso. Cuando esto ha sucedido, cuando se ha hecho un inventario de las situaciones o problemas que lo han reunido, que lo han constituido honestamente, debe avanzar resolviendo los problemas a través de la comunicación inteligente, pensante, para proponer, encontrar y plantear las causas y las consecuencias o efectos de determinadas situaciones, no quedarse en el plano de identificarlas solamente, sino preguntarse y responderse porqué se presentan y de qué modo afectan a los individuos, al medio, a la sociedad. En esta parte del proceso el <<grupo>> se enriquece, pues logra, buscando mayor grado de claridad y entonces se genera la necesidad de instrumentar, de adquirir otras informaciones que llenen vacíos, que complementen, que aclaren dudas.

Ante estas necesidades el <<grupo>> se ve en la obligación de buscar, de adquirir nuevas herramientas, nuevos instrumentos, nueva y más completa información oral, escrita, técnica o metodología que le permita <<reinterpretar>> sus propios juicios de valor, afirmar sus concepciones o poner en duda aquello que en la fase inicial se tenía como un hecho. Sólo esta reinterpretación puede enriquecer verdadera y honestamente, las posibilidades de planificar con mayor seguridad y eficiencia un <<quehacer>> práctico, en el que aflore la actitud transformadora, capaz de apropiarse y resolver las situaciones o problemas.

¿Termina allí el proceso? ¡Qué va! La práctica descubre nuevas situaciones, nuevos problemas probablemente insospechados, pues el descubrimiento en unión hace más fuerte la voluntad y más libre el pensamiento. Se libera el pensamiento del egoísmo individual y se enriquece su capacidad de ser objetivo (de buscar la verdad en realidad) disminuyendo lógicamente la interferencia de la subjetividad personal, frecuentemente caprichosa.

¿Está claro el camino?

¿A dónde puede conducirnos este <<proceso>>?. Aunque las respuestas pueden ser muchas, planteamos la nuestra: Este proceso debe conducirnos a una nueva situación donde cada integrante adquiera su valor por la capacidad de pensar, de reflexionar, de sentir, de compartir; donde el pensamiento y la acción de cada uno se constituyen en aporte constante al descubrimiento del mundo, ...de nuestro mundo.

Si llegamos a esta situación, lograremos un grado óptimo de comunicación, y haremos de nuestro entorno una serie de sucesivos encuentros, donde será mayor nuestra conciencia de la perfección y nuestra capacidad de identificar los valores positivos propios y de los otros, lo mismo que la capacidad de crítica y acción para superar los aspectos negativos. Quizá entonces podamos proponer como una meta posible, la de desarrollar nuestras potencialidades de una manera consciente de todo aquello que concierne en nuestro proceso de seres vivos, sociales e históricos con responsabilidad individual y colectiva frente a nuestro destino.

Las potencialidades están en todos nosotros, son capacidades naturales. A veces se desarrollan accidentalmente, otras las logramos por esfuerzo propio o presionados por las circunstancias, en la mayoría de los casos manipulado por un tipo de educación intencionada en instituciones, familias o grupos. Cada época histórica y cada circunstancia, han permitido o han entorpecido el pleno desarrollo de estas potencialidades en los jóvenes, y en relación con este desarrollo o entorpecimiento, se han presentado los grandes valores o los grandes estancamientos en la historia de la humanidad.

¿En qué consiste la capacidad crítica dentro de un grupo?

Consiste en la capacidad de evaluar justa y honestamente los hechos y de pronunciarse frente a ellos con firmeza y convicción. Es la capacidad que tenemos o debemos tener de reconocer la verdad por encima de los intereses individuales y a favor del interés grupal.

Ganar capacidad crítica es ganar conciencia y eficiencia en nuestra aproximación a la realidad de los hechos. Un grupo crítico está en capacidad de sostener su voluntad grupal por encima de la voluntad individual, pero sin manipulaciones de ningún tipo, limpia, honestamente. Cuando desarrollamos esta capacidad, con toda seguridad nuestra práctica será transformadora y crítica. Esta última, permite que el grupo clarifique y perfeccione su búsqueda.

Sin embargo, sólo el diálogo limpio y verdadero hace posible la crítica constructiva interior de un grupo, llámese sociedad, federación, colegio o grupo médico. Este tipo de diálogo solo es posible cuando en verdad se desea, cuando en realidad nos interesa avanzar. Lo decimos nuevamente: lejos, muy lejos, cualquier tipo de manipulación y cerca, muy cerca, siempre presentes, la humildad en la aceptación de los errores, la firmeza para no ocultarlos jamás y el afecto, el interés y calor humano fraternal y solidario.

Tenemos capacidad de crear nuestras propias soluciones. Capacidad de atrevernos a descubrir o inventar caminos y audiencia para recorrerlos contra todo pesimismo, contra todo obstáculo. Inventemos, innovemos con los pies en la tierra. Hay infinitud de caminos en el sueño de la esperanza, esperando que los abordemos con fe, con fortaleza, con entusiasmo. Cualquier ruta que intentemos, si es un sendero con corazón, nos llevará a donde tenemos que ir, a donde nos proponemos llegar. Nuestra capacidad de innovar, de inventar, nos permite transformar todo tipo de circunstancia adversa en deuda favorable, conquistable, accesible a nuestra fuerza, pero siempre honesta. Luchemos por desarrollar en nuestro ambiente esta actitud creativa innovadora.

Por último, debe recordarse que la rutina, síntesis de todos los renunciamentos, es el hábito de renunciar a pensar. En los rutinarios todo es menor esfuerzo, razonan con la lógica de los demás, disciplinados por el deseo ajeno, encajonándose en su entorno social. Se catalogan como reclutas en las filas de un regimiento; son dóciles a la presión de conjunto, maleables bajo el peso de la opinión pública, reducidos a varias sombras viven del juicio ajeno; se ignoran a si mismos limitándose a sentirse como los creen los demás o sus superiores.

La popularidad tiene peligros. Cuando la multitud clava los ojos por vez primera en un hombre y le aplaude, la lucha empieza. Hay que poner más lejos la intención y la esperanza. Desgranado quien se olvida de sí mismo para pensar solamente en los demás. Hay que poner más lejos la intención y la esperanza, resistiendo la tentación del aplauso inmediato y la gloria. Es más difícil, pero más digno, renunciando a toda prebenda que tenga por precio una partícula de dignidad. El líder auténtico se mueve en su órbita propia, sin esperar sanciones ficticias de orden político, académico, mundano, se revela con su pensamiento y mística como si fuera su vida en un perpetuo amanecer.

¡Basta de tanto hablar y opinar, detengámonos a escuchar ¡.

No hay otra recompensa mejor en esta vida corta de todos nosotros, que la noción de haberse enfrentado a problemas serios y haberlos resuelto con coraje y con humildad, con rectitud, sin ostentación, concientemente pero sin desprecio, con firmeza pero sin arrogancia. No hay lugar para la desesperanza, cuando hay capacidad, voluntad, razón, honestidad y confianza. No hay lugar para el decaimiento, aún ante los juicios adversos. No hay lugar para la claudicación, cuando hay mística en la acción y pensamiento positivo.

El mérito de las realizaciones no fue la acción de un hombre, sino de un grupo entusiasta y solidario. Sigo creyendo que hay más almas nobles y más espíritus desinteresados de lo que se cree en general.

Me limito a aventurar, con justificada timidez, la idea de que el remedio estriba en robustecer la formación científica de todo médico, muy particular la de los especialistas en estos campos; en defenderlos de la fácil inclinación a lo puramente técnico, a lo empírico, a lo pragmático. Por ello, desearía agradecer el empeño de quiénes durante todos estos años, han mantenido viva la fe en esta fabulosa empresa humana que denominamos ciencia y que viven el emprendimiento académico de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal. ¡GRACIAS, GRACIAS! a todos los que integran esta familia que se llama FLAMP.

Como conclusión deseamos dejar el mensaje de Benjamín Franklin (1706-1790, Boston, USA): “Si se me dejara elegir, yo no tendría ningún inconveniente en repetir la misma vida desde un principio, lo único que pediría es el privilegio que se concede a los escritores cuando hacen una segunda edición de sus obras, de corregir algunas faltas de la primera”.

Dr. Dalton Avila (Miembro Fundador)

Dr. Fernando Avila Stagg (Consejo Académico)

Dra. Fernanda Blasina (Consejo de Investigación)

Dr. José Garrido (Miembro Fundador)

Dr. Luis Grullón (Miembro Fundador)

Dr. Samuel Karchmer (Miembro Fundador)

Dra. Marianela Rodríguez (Consejo Editorial)

EL SISTEMA INMUNE EN LA GESTACIÓN NORMAL Y EN LA PREECLAMPSIA

THE IMMUNE SYSTEM IN NORMAL PREGNANCY AND IN PREECLAMPSIA.

Dr. Dalton Avila 1

Dra. Lay Salazar 2

Fecha de recepción: junio 5, 2024

Fecha de aceptación: Junio 30, 2024

Cómo citar este artículo:

Avila D., Salazar L. El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia. Rev Latin Perinat (2024) 27: 227-244

RESUMEN

La inmunología del embarazo incluye los procesos biológicos que transcurren desde la implantación del óvulo fecundado hasta el momento perinatal posterior al parto, mostrando la evidencia que la gestación constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico. La preeclampsia es un síndrome multisistémico complejo, progresivo, multicausal, de severidad variable, específico del embarazo, caracterizado por reducción de la perfusión sistémica debido a la activación de vasoespasm generalizado y activación de los sistemas de la coagulación. Su origen está ligado a alteraciones en el proceso inmunológico, lesión en la placenta y daños endoteliales, que se relacionan a la elevada presencia de citoquinas y a la anormal generación local de lípidos oxidados, procesos que finalmente transmiten estrés oxidativo a nivel sistémico. Estos cambios inducen la agregación plaquetaria, la disfunción endotelial y la hipertensión arterial. Los autores exponen la base inmunológica de la actividad placentaria anormal en la preeclampsia, la reducción de la exposición a antígenos trofoblásticos, la

acción de las citoquinas pro-inflamatorias sobre el endotelio vascular, y el papel de los factores de riesgo. Mediante el conocimiento de la inmunología del embarazo normal y en la preeclampsia, es posible llegar a entender los procesos de adaptación de la respuesta inmunológica y así desarrollar alternativas para controlar sus efectos.

PALABRAS CLAVES: Sistema inmune. Preeclampsia. Endotelio. Citoquinas. Factores de riesgo.

ABSTRACT

The immunology of pregnancy includes the biological processes that occur from the implantation of the fertilized egg to the perinatal moment after delivery, showing evidence that pregnancy is an event of immunological balance. Preeclampsia is a complex, progressive, multi-causal, multisystem syndrome of variable severity, specific to pregnancy, characterized by reduced systemic perfusion due to the activation of generalized vasospasm and activation of coagulation systems. Its origin is linked to alterations in the immunological

process, placental injury and endothelial damage, which are related to the elevated presence of cytokines and the abnormal local generation of oxidized lipids, processes that ultimately transmit oxidative stress at the systemic level. These changes induce platelet aggregation, endothelial dysfunction and arterial hypertension. The authors discuss the immunological basis of abnormal placental activity in preeclampsia, the reduced exposure to trophoblast antigens, the action of pro-inflammatory cytokines on the vascular endothelium, and the role of risk factors. By understanding the immunology of normal pregnancy and preeclampsia, it is possible to understand the adaptation processes of the immune response and thus develop alternatives to control its effects.

KEY WORDS: Immune system. Preeclampsia. Endothelium. Cytokines. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune está compuesto por una compleja red de interacciones celulares, bioquímicas y anatómicas que constituyen los mecanismos de defensas contra agentes extraños. La discriminación de huésped-agente extraño es esencial para permitir al huésped eliminar el agente sin daño excesivo a sus propios tejidos. El reto del sistema inmune es por otra parte, su capacidad de seleccionar entre una respuesta inmune protectora contra microorganismos extraños, y de tolerancia inmunológica a los antígenos propios. Los mecanismos que intervienen en la defensa del organismo son: inmunidad natural, innata (inespecífica) y la inmunidad adquirida, adaptativa (específica) (1).

Las barreras físico-químicas constituyen la primera línea de defensa de la inmunidad innata. Si se vence esta primera línea, entonces

entran en función diversos mecanismos inespecíficos de la respuesta inmune innata como son: fagocitosis, inflamación, proteínas de fase aguda, sistema del complemento, células asesinas naturales o “natural killer” (NK) y células dendríticas. Las células NK son linfocitos efectores que actúan produciendo citoquinas y quimocinas. El sistema del complemento está compuesto por un grupo de proteínas cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de los antígenos extraños. La inmunidad innata actúa organizadamente hasta la activación de la inmunidad adaptativa (1-3).

La inmunidad adaptativa específica es una respuesta rápida, con memoria inmunológica, que depende de la función de dos tipos de linfocitos, las células B y T, las cuales requieren para su activación de la presentación y procesamiento de los antígenos a su receptor, por parte de las células del sistema inmune innato. La inmunidad adaptativa se divide en inmunidad humoral mediada por linfocitos B productores de anticuerpos, e inmunidad celular mediada por los linfocitos T que se diferencian en el timo y producen citoquinas. Los linfocitos T CD4+ son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular mientras que células T CD8+ expresan actividad citotóxica. El linfocito T según sea CD4+ o CD8+ producen diferentes patrones de citoquinas y por tanto tienen diferentes funciones (1, 4,5).

Las células CD4+ se diferencian en dos sub-grupos de células efectoras (Th1 y Th2). La principal citoquina producida por la Th1 es el IFN, mientras que las células Th2 producen interleuquina (IL) -4 e IL-5. Las células Th1 y Th2 se desarrollan del mismo precursor el Th0 CD4+, y el patrón

de diferenciación es determinado por los estímulos presentes localmente durante la fase temprana del inicio de la respuesta inmune. Los estímulos incluyen la presencia de IL-12 (producto de las células Th1) y la IL-4 (producto de las células Th2), pero la presencia de otras citoquinas y hormonas, particularmente estrógeno, progesterona y esteroides, influyen sobre el patrón de diferenciación de las células T (1, 4,5).

El embarazo constituye una paradoja desde un punto de vista inmunológico, ya que los mecanismos normales de protección contra las infecciones son potencialmente capaces de rechazar y destruir al feto, debido a que éste puede ser visto por el sistema inmune materno como un injerto semialogénico. Sin embargo, el amplio repertorio de estrategias de evasión del sistema inmune contribuye a la sobrevivencia del feto, entre las que se encuentra el silenciamiento o modulación de los mecanismos de inducción en los compartimientos inmunes innato y adaptativo. La gestación exitosa se caracteriza porque la madre conserva su capacidad de respuesta inmunitaria, al mismo tiempo que el feto es objeto de una protección muy especial (6, 7).

La gestación en sí misma constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico, ya que mientras el sistema inmune mantiene la competencia para la defensa contra antígenos foráneos, están alerta mecanismos de tolerancia local y periférica que previenen una respuesta inapropiada contra aloantígenos fetales de origen paterno, lo que pudiera provocar el rechazo del feto. La tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal es un evento natural por el cual el sistema inmunológico materno no inicia una respuesta contra el antígeno semialogénico representado por el feto.

Se ha observado, que tanto interacciones celulares como moleculares de los sistemas inmunológicos materno y fetal, generan una condición que permite la progresión del embarazo y con ello preservar la subsistencia de la especie (6, 7).

Los mecanismos que participan de manera importante en la tolerancia inmunológica del embarazo, comprenden una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización, para dar lugar a la implantación y continuar su progreso hasta alcanzar un embarazo a término. Dentro de estos se incluyen factores fetales, maternos y placentarios, como son el acoplamiento de los factores celulares y moleculares como por ejemplo, la pobre expresión de moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-Cl) sobre células del trofoblasto, la inhibición de las respuestas citotóxicas de células NK especializadas del útero (uNK), el balance de citoquinas Th1/Th2 de células T y la expresión de un perfil de citoquinas característico de células T-cooperadoras de tipo 2 (Th2), la actividad inmunosupresora de las T reguladoras; varias moléculas con acción inmunomoduladoras como progesterona, indoleamina 2,3-dioxigenasa y glicodelina, entre otros (7,8).

En cada uno de los pasos, las células y mecanismos inmunológicos desempeñan un papel esencial, siendo la fagocitosis la función de naturaleza inmunológica innata que primero participa en la relación materno-embionaria. El cambio celular del micro-ambiente inmunológico está regulado entre otros factores, por el estradiol, la progesterona y el sistema inmune. Se ha elaborado la hipótesis de que la actividad fagocítica, complemento y la función de NKs, entre otras, garantiza

la protección local en la interfase materno-fetal, mientras que las respuestas del sistema inmune adaptativo (activación de células T y B) generan la condición de tolerancia inmunológica sistémica para evitar el rechazo del feto. Diversos estudios demuestran que el embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso, intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmune innata y adaptativa de la madre (7,8).

Durante un embarazo normal la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayoría pertenecientes a la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citoquinas, producción de metabolitos del oxígeno (óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros), quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos.

En el embarazo se han encontrado modificaciones en estas células, por ejemplo, los neutrófilos tienen una disminución en la quimiotaxis, así como en la adherencia y liberación de metabolitos del oxígeno. Los macrófagos persisten durante toda la gestación, sus funciones son inciertas, pero podrían estar asociados con la presentación de antígenos a linfocitos T, fagocitosis de bacterias y restos celulares que se producen durante la implantación, entre otras. Al término del embarazo los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indolamina 2,3-dioxigenasa, por lo que se les ha atribuido un papel en la prevención de las células T maternas (8).

El patrón de citoquinas no es constante durante todo el embarazo, las citoquinas

varían dependiendo el momento del embarazo en que se determinen, manteniendo un patrón Th2 durante el primer trimestre periodo en el cual se lleva a cabo la implantación del producto y la formación de la placenta. Al final del tercer trimestre predomina un patrón de citoquinas tipo Th1. Algunos autores (8-10) han considerado, que este cambio en el perfil de citoquinas a un ambiente inflamatorio es necesario para el inicio del parto. Para la evolución normal de un embarazo debe existir un balance entre las citoquinas proangiogénicas y antiangiogénicas para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto. Actualmente se ha establecido que existe un balance de las citoquinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales, la pérdida de este equilibrio se asocia con la pérdida fetal, desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas (8-10).

La célula inmunológica más abundante en la interfase materno-fetal son las NK uterinas, que constituyen aproximadamente el 70 % de todas las células inmunológicas presentes en éste tejido, con función fundamentalmente inmunomoduladoras más que citotóxicas. Un balance inapropiado de células NK reguladoras y citotóxicas podría contribuir a desarrollar preeclampsia o abortos recurrentes (7, 8).

Los linfocitos T más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores; se les ha propuesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el embarazo el 20% de los linfocitos en el útero son células T maternas y alrededor de un 1% son T reguladoras. En mujeres con preeclampsia, se ha demostrado que existe disminución en los niveles de células T reguladoras. Durante el 1er trimestre

hay disminución en los niveles de células B (CD19+) y aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del 3er trimestre, ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica (4, 7,8).

Muchos estudios (9,11,18,33) experimentales en animales, han demostrado asociación entre el sistema inmune y los diferentes ejes neuroendocrinos que regulan la reproducción humana. Aunque en el hombre no han sido dilucidados los mecanismos definitivos, se ha observado que la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (Gonadotropin-ReleasingHormone [GnRH]) y los esteroides sexuales tienen efectos a nivel de la programación del sistema inmune y su modulación. La interleucina-1 juega un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada y de otros ejes involucrados en la reproducción (11).

HIPERTENSIÓN Y EMBARAZO

El embarazo es un proceso fisiológico en el que ocurren grandes cambios destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto, en cuya génesis participan tanto el organismo materno como la unidad feto-placentaria. Resultado de estas modificaciones hormonales, metabólicas, inmunológicas y otras, es que durante la gestación pueden agravarse algunas afecciones previas, se facilita el inicio de otras o aparecen situaciones que son propias del embarazo, tal es el caso de los trastornos hipertensivos (12).

La hipertensión durante el embarazo es causa frecuente de partos pre términos y bajo peso al nacer, en la que el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad como por los medicamentos necesarios para su control. Es una de las complicaciones

médicas más frecuentes (7-15%), que eleva significativamente la incidencia de mortalidad y morbilidad materna-fetal y la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación debido a sus múltiples complicaciones y es un reto médico permanente y su manejo difiere del resto de la hipertensión en la mujer no embarazada (12-17). La asociación entre la hipertensión materna y sepsis neonatal ha sido motivo de gran interés y se describe un aumento de las infecciones en el recién nacido de madres hipertensas (18-20).

En la preeclampsia se sugiere que parece existir una base genética e inmunológica, pero en la actualidad la mayoría de los investigadores dan mucha importancia en su etiología, a las alteraciones de los procesos inmunológicos. Por esta razón nos motivamos a realizar una revisión del tema incluyendo los cambios inmunológicos en el embarazo normal y en la preeclampsia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

Para comprender mejor la fisiopatología de la preeclampsia, se han estudiado diferentes teorías sobre su etiología, encontrándose dentro de las más difundidas, la intolerancia inmunológica entre la unidad feto placentaria y el tejido materno o mala adaptación inmunológica, el desequilibrio angiogénico, el estado de estrés oxidativo placentario, el papel del óxido nítrico y liberación de radicales libres del oxígeno, el desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano, la disfunción endotelial y el proceso inflamatorio sistémico, la perturbación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la susceptibilidad genética, entre otras (12, 14, 15,21).

Se ha descrito (21,22) que la preeclampsia, en algunos casos es causada por la implantación poco profunda del tejido trofoblástico, generando procesos hipóxicos que ocasionan una reacción inmune caracterizada por la secreción aumentada de mediadores de la inflamación desde la placenta y que actúan sobre el endotelio vascular. La implantación superficial puede que sea consecuencia de una reacción del sistema inmune en contra de la placenta. Esta teoría enfatiza el papel de la inmunidad materna y se refiere, a evidencias que sugieren una falla en la tolerancia materna a los antígenos paternos establecidos en el feto y su placenta. También, en algunos casos de preeclampsia, la madre carece de receptores para las proteínas que la placenta usa para inhibir la respuesta del sistema inmune materno en su entorno.

Durante el embarazo se espera que tanto el sistema inmune de la madre como el del feto reconozcan la presencia de células alogénicas del otro. Sin embargo, la aceptación del aloinjerto fetal por la madre es diferente al rechazo típico observado en el injerto de órganos. Por lo tanto, se deben considerar los posibles factores inmunológicos de la preeclampsia en dos grandes términos: como el sistema inmune de la madre permite una relación simbiótica con la unidad fetoplacentaria y si esta simbiosis puede estar alterada en una forma específica en la preeclampsia. Durante la placentación, las células NK, linfocitos del sistema inmune innato, juegan un papel importante en la decidua, pues producen una parte importante de la respuesta inflamatoria decidual. Las células NK deciduales son un sub-tipo especializado de células NK presentes antes de la concepción, en el endometrio de la fase lútea. Parece que ellas facilitan la placentación al secretar

citoquinas que promueven la infiltración de las arterias espirales por el trofoblasto invasor. Esta respuesta inflamatoria local es un hecho importante de la placentación y ocurre temprano en el embarazo (6, 7,21).

Todas las causas asociadas convergen hacia un denominador fisiopatológico común: la disfunción endotelial. Esta da lugar a la activación de neutrófilos y de monocitos, y se considera a la interleucina-8 (IL-8) como principal candidato desencadenante de estos procesos, ya que además de encontrarse aumentada en el plasma de mujeres con preeclampsia, es una quimioquina secretada por células endoteliales activadas y otros tipos de células en respuesta a un daño tisular. Por esta razón, es importante en la quimiotaxis y en la activación de los leucocitos en la respuesta del sistema inmune. La IL-8 se une a un receptor de quimioquina multiespecífico de alta afinidad denominado DARC, que es idéntico al antígeno del grupo sanguíneo Duffy. Este receptor regula los niveles plasmáticos de IL-8, uniéndose a esta quimioquina, pero cuando hay una mutación en la región promotora del gen se altera la expresión de DARC, lo que conlleva a que la IL-8 de los factores genéticos involucrados en la activación de los neutrófilos y de los monocitos, y por ende, en la disfunción endotelial presentada durante este síndrome hipertensivo, especialmente en la población afrodescendiente. De esta manera encontramos una relación entre la expresión del fenotipo Duffy negativo, la concentración aumentada de IL-8 y la preeclampsia (23-25).

Además, se ha sugerido que una respuesta inflamatoria materna excesiva, quizás dirigida contra antígenos fetales extraños, produce una alteración en la invasión del trofoblasto con modificaciones defectuosas

en la remodelación de las arterias espirales produciendo vasos de alta resistencia y disminución de la perfusión placentaria. Las consecuencias son hipoxia placentaria e infartos con liberación de citoquinas pro-inflamatorias y fragmentos placentarios a la circulación materna con posterior activación endotelial materna generalizada, y posiblemente también fetal. En la preeclampsia, se ha propuesto la alteración del balance en la relación Th1/Th2. La evidencia indica que el sistema de células NK es más importante que el sistema de células T en la inmunología reproductiva y en la patogénesis de la preeclampsia. Se cree que la respuesta del sistema inmune juega un papel clave en la etiopatogenia de esta entidad: al principio del embarazo restringiendo la invasión trofoblástica a través de la interacción del complejo de histocompatibilidad materno y las células NK deciduales, y al final por la interacción del sincitiotrofoblasto y las células NK maternas para estimular una intensa respuesta inflamatoria materna que caracteriza el desorden (6-10, 21,22).

ALTERACIONES EN EL SISTEMA INMUNE DE LA GESTACIÓN CON PREECLAMPSIA.

Las cifras circulantes de IgG en suero materno están disminuidas en la preeclampsia, lo cual podría deberse a la proteinuria existente en esta patología. También se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas IgM y de anticuerpos bloqueadores. La disminución de los factores C3 y C4 en la preeclampsia sugiere una activación mayor en la fase aguda de la enfermedad que conduce al consumo de estas proteínas del complemento. Se pudiera encontrar también elevación de la IgM asociada con la fase aguda de la enfermedad en problemas inmunológicos (22).

Los inhibidores inespecíficos, también llamados “Anticuerpos bloqueadores”, incluyen hormonas vinculadas con el embarazo y otras sustancias de producción local a partir de células deciduales, trofoblásticas y otras partes fetales. En el embarazo normal habría un estado de equilibrio entre la cantidad de anticuerpos bloqueadores maternos y la carga antigénica fetal, y el desequilibrio entre ellos, causarían la enfermedad (6-11).

Se ha encontrado que en la preeclampsia hay activación de neutrófilos desde la placenta, y se sabe que esta activación de neutrófilos se restringe sólo al territorio materno. Los neutrófilos activados secretan distintas sustancias tóxicas; elastasas y otras proteasas que pueden lesionar células endoteliales, membrana basal y matriz subendotelial. De hecho, los niveles séricos de elastasa, son más altos en la preeclampsia que en embarazos normales. Los niveles de elastasas pueden identificar al grupo de fetos con retardo de crecimiento intrauterino, asociado con una activación exagerada de neutrófilos maternos (6-9, 11,22).

Los neutrófilos liberan leucotrieno A4 que las células endoteliales convierten en Leucotrieno C4, el cual tiene una potente actividad sobre las fibras musculares vasculares, y libera factor de activación de plaquetas (FAP). En los leucocitos también se sintetizan leucotrienos, productos del metabolismo del Ac. Araquidónico, que pudieran provocar aumento de la permeabilidad capilar, vasoconstricción y activación secuencial de neutrófilos y de moléculas de adhesión. La producción de leucotrieno B4 está aumentada en la preeclampsia, y el incremento de éste podría contribuir a la arteriopatía necrosante de esta enfermedad (6-9,11).

Los neutrófilos pueden ser activados por las fracciones de complemento. Los fragmentos C3a y C5a, liberados tras la activación del complemento, están incrementados en la preeclampsia, y en el síndrome de HELLP. La acción de C5a sobre los neutrófilos produce activación y liberación de elastasa. Además, se liberan radicales libres de oxígeno, tóxicos que producen peroxidación lipídica de las membranas, lisis celular, fragmentación del endotelio, y aumento de la permeabilidad y reactividad vascular. Una correlación entre los niveles séricos de elastasa y factor de Von Willebrand sugieren la implicación de los neutrófilos en las lesiones endoteliales (6-9, 11,12).

La disminución de los linfocitos T parece estar más pronunciada durante la preeclampsia, habiéndose demostrado una correlación entre la severidad de la enfermedad y la disminución de los linfocitos T. Se desconoce si esta disminución es la responsable de la enfermedad, o quizás sea una consecuencia de ésta (7,11).

En oposición al estado fisiológico de vasodilatación de la gestación normal, la preeclampsia constituye un fenómeno de vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación anormal de la coagulación. Esta situación se produce esencialmente por una disfunción generalizada del endotelio vascular. El endotelio pierde, en la preeclampsia, sus funciones de regulación del tono vascular, anticoagulación y contención del compartimento líquido. La isquemia placentaria conduce a la elevación anormal de factores plasmáticos que finalmente conducirán a la disfunción endotelial (alteración funcional y anatómica) del endotelio vascular. Importantes evidencias epidemiológicas y bioquímicas sugieren que una anormal activación

inmunológica se halla implicada tanto en la insuficiente implantación placentaria como en la inducción de la alteración endotelial. En la secuencia de acontecimientos, esta hiperactivación inmunológica se acompaña de la generación de radicales libres y por tanto de estrés oxidativo, que se transmite de forma sistémica a través de la circulación de lípidos oxidados, o lipoperóxidos (6-12).

EXPRESIÓN DEL ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO EN LA PLACENTA

El Antígeno leucocitario humano (human leukocyte antigen, HLA) es una proteína que ayuda al sistema inmunitario a diferenciar entre sus propias células y las sustancias extrañas y dañinas. Estos antígenos son producidos a partir de las instrucciones de genes heredados, que participan tanto en el reconocimiento inmunológico como en la señalización entre células del sistema inmunitario. Estas moléculas están expresadas en la superficie de cada célula nucleada.

Recientes estudios (6,9) han demostrado que las células del trofoblasto no expresan antígenos I o II clásicos de histocompatibilidad, pero generan moléculas HLA clase I no clásicas como HLA-C, HLA-E y HLA-G. Amniocitos, células del citotrofoblasto extravascular, células endoteliales del corión y algunos timocitos expresan moléculas HLA-G y se cree que esta condición modula el desarrollo de la respuesta inmune in situ, ya que se ha reportado que la expresión de HLA-G disminuye la actividad de células asesinas naturales o NK, que representan uno de los tres grupos de linfocitos aparte de las células T y B. Las NK pertenecen al sistema inmune innato y forman parte de la primera línea de defensa, frente a un amplio rango de patógenos.

Los receptores similares a inmunoglobulinas de células asesinas o células KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) son una familia de glicoproteínas transmembrana de tipo I, que se expresan en la membrana plasmática de las células NK y una minoría de células T. Las células KIR están codificadas en el complejo receptor de leucocitos (LRC) y envían señales inhibitorias a las células NK uterinas, pero además, se unen a moléculas en el trofoblasto bloqueando la citotoxicidad por NKs y contribuyendo de esta manera con el desarrollo de la tolerancia inmunológica. Además, se ha reportado la presencia de moléculas solubles de HLA-G1 inmunosupresoras, que inducen la apoptosis de las células T CD8 activados y modulan la proliferación de células T CD4 (7).

BASE INMUNOLÓGICA DE LA PLACENTACIÓN ANORMAL EN LA PREECLAMPSIA

La implantación placentaria normal representa un estado fisiológico de inmunotolerancia basada en una expresión antigénica especial y un equilibrio local de citoquinas. La placenta en la preeclampsia presenta una expresión antigénica anormal, el trofoblasto endovascular en arterias espirales de mujeres con preeclampsia expresa de forma anormal antígenos HLA-DR, lo cual se asociaba a una también anormal infiltración perivascular por linfocitos T y macrófagos. La expresión de HLA-G parece también estar reducida en el trofoblasto de la preeclampsia. El trofoblasto invasivo de la preeclampsia presentaría así una característica que le impediría evadir la acción citotóxica de las células T a causa de una anormal configuración en la expresión antigénica (7,11).

REDUCCIÓN DE ANTÍGENOS TROFOBLÁSTICOS EN LA PREECLAMPSIA

La exposición a algún factor en la primera gestación facilita que el organismo materno desarrolle una respuesta protectora que en la segunda gestación reduce de forma marcada el riesgo a sufrir de nuevo la enfermedad. De forma adicional a la observación clásica de la primiparidad, varias evidencias apoyan que la exposición previa a antígenos trofoblásticos, que se expresan ya en el semen paterno, juega un papel importante en el reconocimiento posterior del mismo, o sea, la exposición continua al semen de la pareja tiene un fuerte efecto protector contra la preeclampsia, debido a la absorción de varios factores inmunes presentes en el fluido seminal. Los estudios también han demostrado que largos períodos de cohabitación sexual con la misma pareja que sería el padre del niño, disminuye considerablemente las posibilidades de sufrir la enfermedad; es mayor su incidencia cuando ocurre cambio de paternidad y, disminuye su incidencia mientras mayor sea la actividad sexual que antecede a la concepción. El efecto protector de la multiparidad se pierde con el cambio de pareja. El uso de métodos de barrera como forma básica de contracepción parece asociarse a un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad. Una evidencia adicional es que la duración de las relaciones sexuales antes de la primera gestación se asociaría de forma inversamente proporcional al riesgo de preeclampsia. La primigravidez o embarazo de nuevo compañero sexual, comprobado por múltiples estudios epidemiológicos, sustentan que en las primigestas la susceptibilidad es de 6 a 8 veces mayor que en las múltiparas (6,7,11,22).

La preeclampsia se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de

la madre al conceptus fetal. La unidad feto placentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped, y que se supone sean los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad. En la preeclampsia, el sistema reticuloendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna, y se forman entonces inmunocomplejos, que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo. Durante el primer embarazo se pondría en marcha todo este mecanismo inmunológico y surgiría la preeclampsia pero, a la vez, también se desarrollaría el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evitará que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le confiere ésta (7).

Acción de las citoquinas pro-inflamatorias en la activación del endotelio vascular

La interfase materno-fetal en la preeclampsia produce citoquinas de forma anormal. Se ha demostrado un incremento significativo de IL-2, de TNF, y receptor de IL-2 (IL-2R), citoquinas pro-inflamatorias y con demostrados efectos deletéreos para el trofoblasto, desde el primer trimestre en mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia. La concentración y expresión mRNA de TNF se hallan también elevadas en tejido placentario de mujeres con la enfermedad. Por el contrario, los niveles séricos de GM-CSF, citoquina protectora, se

hallan reducidos, tanto a las 15 semanas como en el momento del debut de la enfermedad en el mismo grupo de mujeres (10,11).

La gestación constituye de por sí un estado fisiológico de hiperactivación inmunitaria (tanto el recuento como los parámetros de activación de granulocitos y monocitos se encuentran elevados en la gestación normal, así como los reactantes de fase aguda). La preeclampsia es un estado de hiperactivación inmunitaria; la isquemia-hipoxia trofoblástica contribuye a aumentar la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias; la producción y los niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias Th1 se hallan elevados en la preeclampsia, en oposición a la situación fisiológica de predominio de la respuesta Th2; la activación inmunitaria y en particular las citoquinas pro-inflamatorias constituyen potentes factores estimuladores endoteliales. La hiperactivación granulocitaria contribuiría una vez establecida a extender la activación inflamatoria y la lesión celular generalizada (7-11).

En las mujeres con preeclampsia, se han encontrado niveles séricos elevados de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas, cuya principal fuente se considera sea la placenta; entre estas se encuentra la IL-8, cuyo efecto sobre el endotelio aumenta la expresión de moléculas de adhesión del tipo ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular tipo 1), lo que aumenta la migración de células del sistema inmune hacia estas moléculas de adhesión, favoreciendo la lesión endotelial. Por lo anterior, se considera que cuando existe un desbalance de citoquinas maternas proinflamatorias, reguladoras y quimioquinas como la IL-8 presentes en un embarazo normal, pueden desencadenarse los efectos aumentados en cuanto a la

respuesta inflamatoria que finalmente conducen a la preeclampsia. Otras citoquinas proinflamatorias son la interleuquina 6 (IL-6) y el TNF- α , así como también factores anti-angiogénicos como el receptor soluble del VEGF (sFlt-1 o sVEGFR1) y la endoglina soluble (23-25).

Las citoquinas parecen actuar como efectores inmunológicos en los procesos de formación de la placa arteriosclerótica, una lesión que en su forma aguda se observa característicamente en los vasos deciduales de la preeclampsia, e inducen también resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Las acciones de las citoquinas en concentraciones elevadas facilitan otras alteraciones características de la preeclampsia, como la hiperactivación granulocitaria y, finalmente, los mecanismos de potenciación indirecta del estrés oxidativo, representando un ejemplo de hiperactivación vascular por generación masiva y aguda de lipoperóxidos (10).

Una variante grave de la preeclampsia es el síndrome de HELLP. 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 por un grupo de investigadores en embarazos complicados con síndrome de HELLP. Esta disfunción inmune antecede de 7 a 14 días al diagnóstico de laboratorio del síndrome. También se encuentran 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 (26,27).

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un producto del metabolismo proteico que se forma en todas las células del cuerpo y, al bloquear la producción de óxido nítrico e induce la disfunción endotelial. Durante el embarazo normal, las concentraciones de ADMA en la circulación materna disminuyen por debajo de los valores previos al embarazo y se ha propuesto que esto está relacionado con los efectos del óxido nítrico (ON). El ADMA es capaz de afectar la angiogénesis en el embarazo al alterar la actividad de sustancias como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento placentario y factor de crecimiento de los fibroblastos, que es mediada por un mecanismo dependiente de la actividad del ON sintetasa, el cual es inhibido por el ADMA. Las preeclámpticas tienen concentraciones de ADMA más altas que las embarazadas normotensas sanas, lo que nos conduce a valorar el papel de la ADMA como un marcador de disfunción vascular y la enfermedad vascular generalizada (28).

El incremento de la resistencia de la arteria uterina, que es un hallazgo característico de la preeclampsia, produce hipoxia placentaria y está asociado al incremento de las concentraciones de endostatina. Se han realizado investigaciones que demuestran que las preeclámpticas tienen concentraciones de endostatina más altas que las embarazadas normotensas sanas y las pacientes con altas concentraciones de endostatina tienen mayores alteraciones ecográficas Doppler del flujo sanguíneo de las arterias uterinas (29).

PAPEL DE LOS FACTORES DE RIESGO

La predisposición genética a la preeclampsia es sumamente importante. La existencia de factores predisponentes hace que la reacción hipóxico-inflamatoria local resulte en una anormal activación sistémica de varios sistemas biológicos. La preeclampsia es, por tanto, una combinación de isquemia placentaria y factores predisponentes maternos.

Los factores de riesgo de preeclampsia han sido clasificados o divididos de diferente manera por varios autores. Una clasificación actualizada los divide en maternos (preconcepcionales y relacionados con la gestación en curso) y medioambientales. Dentro de los maternos preconcepcionales están: edad materna menor de 20 y mayor de 35 años, raza negra, historia personal de preeclampsia (en embarazos anteriores), presencia de algunas enfermedades crónicas: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, enfermedad renal, neurofibromatosis, síndrome antifosfolípido primario (anticuerpos antifosfolípidos) y otras enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido secundario), trombofilias y dislipidemia. Relacionados con la gestación en curso: primigravidez o embarazo de un nuevo compañero sexual, sobredistensión uterina (embarazo gemelar y polihidramnios), embarazo molar en nulípara. Dentro de los ambientales están: malnutrición por defecto o por exceso, escasa ingesta de calcio previa y durante la gestación, hipomagnesemia, deficiencias de zinc y selenio, alcoholismo durante el embarazo, bajo nivel socioeconómico, cuidados prenatales deficientes, estrés crónico (22).

Existe un consenso de que uno de los principales trastornos que produce la hipertensión materna es una mayor frecuencia de prematuridad y, por lo tanto, una elevada incidencia de neonatos de bajo peso (BP) y de muy BP al nacer; probablemente causado por una disminución del flujo útero placentario que puede afectar al crecimiento fetal, y en esta entidad el feto puede ser afectado por la enfermedad per se como por los medicamentos que pudieran usarse para lograr su control adecuado. Asimismo, es bien conocido el hecho de que la hipertensión materna retrasa el crecimiento fetal y, por lo tanto, la incidencia de neonatos pequeños para la edad gestacional es mayor que en la población general, por tanto, es un importante factor de riesgo para la obtención de un BP al nacer, cuya morbilidad es mayor que en los de peso normal. Este aspecto podría tener implicaciones en el futuro desarrollo de los niños afectados, al incrementar diversos trastornos en la niñez, también en la vida adulta, ya que hay fuertes evidencias de que el bajo peso al nacer se relaciona con una incidencia de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en el adulto (30-33).

En las mujeres jóvenes (menores de 20 años) se plantean teorías hereditarias e inmunológicas del desarrollo de la hipertensión en el embarazo, que se interpreta fundamentalmente por una mayor resistencia del músculo uterino y una deficiente adaptación del árbol vascular a las necesidades que impone la gestación. Una gran cantidad de autores plantean que en las embarazadas que transcurren en los extremos de la edad reproductiva, aumenta la frecuencia de bajo peso al nacer. Varios estudios encontraron un predominio en madres menores de 20 años y otros presentaron un índice de bajo peso mayor

en las edades mayores a 35 años. Los riesgos de salud de la madre y del hijo aumentan cuando la primera es una adolescente o tiene más de 35 años, debido a que las condiciones biopsicosociales existentes repercuten en mayor cuantía y existe una incidencia más alta de gestosis, pseudogestosis e intervenciones obstétricas. Al mismo tiempo a las adolescentes se les asocia su inmadurez biológica-emocional que determina que sus órganos reproductores no hayan llegado todavía a su pleno crecimiento y maduración (34-42).

Para las madres añosas se reportan nacimientos de bajo peso con la peor calidad (peso menor de 1500 g) debido a que se les asocian varios factores de riesgo que pueden tener carácter biológico, psicológico, social y ambiental, y pueden influenciarse entre ellos. La hipertensión se explica por los daños ya crónicos del sistema vascular que sufre desgastes a causa de la edad con la consecuente esclerosis que compromete el aporte sanguíneo adecuado a un nuevo embarazo, establece una insuficiencia circulatoria con isquemia útero placentaria. Además, el endometrio ya no se encuentra en las condiciones de cuando eran más jóvenes o se encuentran expuestas a tensiones laborales muy fuertes que afectan tanto a ella como su producto. Para algunos autores las edades extremas constituyen uno de los principales factores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, y se ha informado que en estos casos el riesgo de padecer una preeclampsia se duplica (42-53).

Algunos investigadores han confirmado la asociación de los trastornos hipertensivos con el parto pretérmino debido a la decisión obstétrica de interrumpir el embarazo por esa causa. Toda gestante con alguna forma de hipertensión arterial durante el

embarazo está predispuesta a tener un parto distócico. Por cada 10 gestantes hipertensas 9 terminarán su embarazo por vía cesárea. La frecuencia de la cesárea es significativamente mayor en las pacientes hipertensas que en la población general. Ello guarda relación con la frecuencia relativamente alta con que se presentan complicaciones que requieren esta intervención, para preservar la integridad de la madre y su producto, y dar por terminadas las angustias de la madre y el sufrimiento del feto. Sin embargo todos los investigadores abogan por el parto transpélvico y dejar la cesárea para las embarazadas que presentan alguna complicación (41, 44,45, 50-56).

El aumento de las infecciones en los recién nacidos de madres hipertensas, además de su sistema inmune inmaduro, se relaciona con el estado precario del intercambio gaseoso a nivel de la unidad feto placentaria como consecuencia de la enfermedad, lo cual favorece la aparición de gérmenes anaeróbicos. El incremento en la frecuencia de las infecciones en el neonato se relaciona con una mayor severidad de la hipertensión en la madre. Dentro de la morbilidad neonatal las infecciones se encuentran en segundo lugar en frecuencia. El predominio de las infecciones de inicio temprano (connatales), ocurren en los neonatos de madres hipertensas. Las infecciones de inicio tardío (adquirido) también predominan en este grupo, hecho atribuible a factores como su prematuridad, bajo peso y enferman más que los de madres no hipertensas, riesgo a los que se suma el uso y abuso de antibióticos, de alimentación parenteral, uso de catéteres y otros procedimientos invasivos a los que se someten estos infantes que pueden complicar aún más su evolución (11,22).

Es importante incidir y modificar positivamente el riesgo existente antes de

que la mujer se embarace, con el fin de lograr que la concepción ocurra en las mejores condiciones posibles. La identificación temprana de los factores de riesgo, seguida de una atención adecuada, pueden prevenir o modificar los resultados perinatales desfavorables. Los factores de riesgo son innumerables y su importancia puede ser mayor o menor, más cuando en una gestante pueden concurrir varios factores, con mayor efecto sobre el producto (57).

CONCLUSIONES

La respuesta de la gestante a la placenta se vuelve sistémica y compromete así todos los órganos de la mujer, entre los cuales el endotelio es el principal.

La inmunología del embarazo incluye los procesos biológicos que transcurren desde la implantación del óvulo fecundado hasta el momento perinatal posterior al parto. Los procesos de adaptación de la respuesta inmunológica incluyen un estado de hiperactivación inmunitaria.

La hipoxia-isquemia trofoblástica se une a la activación inmunológica local, en la génesis de la implantación anormal placentaria. La generalización de la hiperactivación inmunitaria local, mediatizada por citoquinas y la anormal generación local de lípidos oxidados, transmiten el estrés oxidativo a nivel generalizado, lo cual forma parte de los mecanismos fisiológicos de activación endotelial.

La preeclampsia tiene mayor incidencia en las primigestas en el 75% de los casos. Es importante identificar y modificar el riesgo existente, antes del embarazo en la consulta preconcepcional, con el fin de lograr que la concepción ocurra en las mejores condiciones posibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avila D., Karchmer S., Salazar L. Epigenética e Inmunología. En: D. Avila, A. Azin, Karchmer S., Mardones F., Salazar L. Origen fetal de las enfermedades del adulto. Ecuasalud Edit. Guayaquil (2019) 9-50
2. Avila D., Avila Stagg F., Karchmer S. Origen fetal de las enfermedades del adulto. En: D. Avila, A. Azin, Karchmer S., Mardones F., Salazar L. Origen fetal de las enfermedades del adulto. Ecuasalud Edit. Guayaquil (2019) 51-61
3. Avila D., Karchmer S., Salazar L. Epigenética y Programación fetal. En: D. Avila, A. Azin, Karchmer S., Mardones F., Salazar L. Origen fetal de las enfermedades del adulto. Ecuasalud Edit. Guayaquil (2019) 83-97
4. Avila D., Avila Stagg F., Salazar L., Morales D. El sistema inmune en la preeclampsia y su relación con el desarrollo del feto. . En: Avila D., Azin A., Blasina F., Cardona A., Karchmer S., Mardones F., Rodríguez M. Epigenética, Nutrición materno fetal y Desarrollo infantil. Ecuasalud Edit. Guayaquil (2023) 79-86
5. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular. Capítulo 12 Mecanismos Efectores de la Inmunidad Humoral. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición; 2011, p. 269-292
6. Arias M. E., Villegas J. Avances en Inmunidad Gestacional. Temuco. Chile. Int. J. Morphol. 2010,28(3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071795022010000300009&script=sci_arttext
7. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cérbulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. Perinatol Reprod Hum 2011; 25 (1): 39-45.

Disponible en: <http://www.medigraphic.com/inper>.

8. Armenta Martínez OA, Espinosa Villaseñor N, Arroyo Kuribreña JC, Soto Vega E. Modulación de la respuesta inmunológica durante el Embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2011; 37(2):p. 277-287. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol37_2_11/gin17211.htm

9. Álvarez Ponce V A, Alonso Uría R M, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia*. 2014; 40(2):165-174. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid>

10. Silvera Arenas L A, Menezes D, Arana Pino A, Lenzi H, Barrios de Surbarán C. Enfermedad hipertensiva específica del embarazo (preeclampsia): Estudio de la matriz extracelular (colágeno I y III, fibronectina). *Revista Científica Salud Uninorte*. 2012, 15(1). Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/scholar?q=Sistema+inmune+y+Preeclampsia>

11. Díaz-Yamal I, Ruiz-Wagner C. Papel de la inmunología en la endocrinología ginecológica. Revisión de la Literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2009, 60(4):348-356. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=c6056051>

12. Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF. *Williams obstetricia*. 22a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 2006; p 647-92.

13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consenso de Procederes diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010.

14. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. *Obstetricia*. 1ra. ed. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.

15. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol RO. *Obstetricia y ginecología*. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2006; p. 82-94.

16. Di Marco I, Basualdo MN, Di Pietrantonio E, Paladino S, Ingilde M, Domergue G, et al. Guía de práctica clínica: estados hipertensivos del embarazo 2010. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2011; 30(1):70-93.

17. Anuario Estadístico de Salud 2012. Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2013 .p. 80.

18. San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. *Revista cubana de Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(4):489-501.

19. Asunción V, Alonso RM, Ballesté I, Muñiz M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. *Revista Cubana Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(1): 24-9.

20. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Heredia Ruiz D, Fernández Caraballo D, Díaz Ruiz A. El bajo peso al nacer como consecuencia de la hipertensión inducida por el embarazo. Factores de riesgo. *Rev Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2014; 1(33).

21. Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2010; 39:510-8.

22. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque endocrino-inmunológico. Parte I. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2007; 23(4). Disponible en: <http://scielopueba.sld>.

cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864

23. Estrada-Arcila L, Escobar-Hoyos J, Gómez-Giraldo L, Cadavid-Jaramillo A P, Gil-Villa A M. Expresión del fenotipo Duffy negativo en mujeres afrodescendientes y su relación con la preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2013; 39(4):442-450. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>

24. Zarbock A, Bishop J, Muller H. Chemokine homeostasis vs. chemokine presentation during severe acute lung injury: the other side of the Duffy antigen receptor for chemokines. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010; 298:L462-71.

25. Anselem O, Girard G, Stepanian A, Azria E, Mandelbrot L. Influence of ethnicity on the clinical and biologic expression of pre-eclampsia in the ECLAXIR study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 115:153-6.

26. Torres Cepeda D, Reyna Villasmil E, Briceño-Pérez C, Suarez Torres I, Cuevas González A. Síndrome de Hellp, En: *Bienestar Fetal; EDUQUIL / Universidad de Guayaquil*; 2014, pg 727-740

27. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:1635-41.

28. Salazar L., Avila D., Karchmer S. Inmunología perinatal. En: D. Avila, A. Azin, Karchmer S., Mardones F., Salazar L. *Origen fetal de las enfermedades del adulto*. Ecuasalud Edit. Guayaquil (2019) 107-121

29. Mardones F. Nutrición materna y crecimiento fetal. En: D. Avila, A. Azin, Karchmer S., Mardones F., Salazar L. *Origen fetal de las enfermedades del adulto*. Ecuasalud Edit. Guayaquil (2019) 1471-479

30. Anathe CV, Basso O. Impact of Pregnancy Induced-Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality. *J Epidemiology* 2010; 21(3): 118-23.

31. Bertoglia F P, Rivas P A, Navarrete R P, Castro M L, Acurio J J, Escudero O C, PhD. Resultados Clínicos y perinatales de los embarazos con hipertensión arterial en un hospital de referencia de la VIII región de Chile. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 2010; 75(3):162-171.

32. Mogollón-KS, Salcedo-Ramos F, Ramos-Clason E. Resultados materno perinatales de la preeclampsia lejos del término. Clínica de Maternidad Rafael Calvo. Cartagena, Colombia. *Rev Cienc Biomed*. 2011; 2(2):262-9.

33. Pérez D, Alfonso JP. HTA en grupos especiales. En: Alfonso JP, editor. *Hipertensión arterial en la atención primaria de salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010; p.252-3.

34. Fajardo Luig R, Cruz Hernández J, Gómez Sosa E, Isla Valdés A, Hernández García P. Factores de riesgo de bajo peso al nacer, estudio de tres años en el municipio Centro Habana. *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en internet] 2008 [citado 8 enero 2015]; 24(4) [20 páginas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v24n4/mgi07408.pdf>

35. San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. *Revista cubana de Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(4):489-501.

36. Álvarez Poncel VA, Alonso Uría RM, Ballesté López I, Muñiz Rizo I M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2010; 30(1):23-31. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n1/gin05111.pdf>

37. Suárez JA, Gutiérrez M, Cabrera MR, Corrales A, Salazar ME. Predictores de la preeclampsia-eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2011; 37(2).

38. Cunningham FG et al. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Williams Obstetricia. Editorial Ciencias Médicas 2007; p. 489-532.
39. Álvarez Ponce VA, Alonso Uría RM, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. *Revista cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014; 40(2):165-174. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0138-600X2014000200004&lng=es&nrm=iso&tlng
40. Marañón Cardonne T. Estudio de algunos factores de riesgo de la preeclampsia-eclampsia. Análisis multivariado. *Revista Electrónica de Portales Médicos [serie en Internet]* [citado 5 Ene 2015]; 10(2). Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1670/3/>
41. Balestena Sánchez JM, Barrios Eriza M M, Balestena Justiniani A. Influencia de la hipertensión originada por el embarazo en el parto y el recién nacido. *Rev. Ciencias Médicas*. 2014; 18(1):24-32. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1561-31942014000100004&lng=es&
42. Campo-Arias A, Ceballo GA, Herazo E. Prevalencia de patrón de comportamiento de riesgo para la salud sexual y reproductiva en estudiantes adolescentes. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*; 18(2): [04 pantallas], 2010. Disponible en: www.eerp.usp.br/rlae.
43. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. *Obstetricia*. 1ra. edición. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.
44. Sáez Cantero VC, Pérez Hernández MT. Perfil epidemiológico y perinatal de pacientes con preeclampsia. *Revista cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014; 40(2):155-164. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0138-600X2014000200002
45. Sáez Cantero VC, Pérez Hernández MT, Agüero Alfonso G, González García H, Alfonso Dávila A. Resultados perinatales relacionados con los trastornos hipertensivos del embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2012 [citado 23 Ene 2015]; 38(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol38_1_12/gin05112.htm
46. Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Molina Hernández O, Alfonso Pestano AD, Rodríguez Pérez M. El bajo peso al nacer: comportamiento de algunos factores asociados. *Rev. Latin. Perinat*. 2014; 17 (1).
47. Martínez Argudín XE, Duarte Duarte Y, Portales Gil E, Mirabal Martínez G. Factores maternos y bajo peso al nacer, Bahía Honda. 2011. Disponible en: <http://publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-1/V15n1/180510.html>
48. Mederos Ávila ME, Casas Fernández JA, Ramos Borlot DM, Arañó Rodríguez M, Abellás La O AC. Algunos factores biosociales y obstétricos de la enfermedad hipertensiva gravídica en el Hospital de Chitungwiza (Zimbabwe). *MEDISAN [revista en internet]* 2010 [citado 8 enero 2015]; 14(6): [8 páginas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010006000006&lng=es&nrm=iso
49. Dekker GA, Shalem Y, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NAB, et al. Risk Factors for Preterm Birth in an International Prospective Cohort of Nulliparous Women. *Plos One*. 2012; 7(7):1-9.
50. López JI, Lugones Botell M, Mantecón Echevarría SM, González Pérez C, Pérez Valdés-Dapenal D. Algunos factores de riesgo relacionados con el bajo peso al nacer. 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200002

600X2012000100006.

51. Vargas HVM, Acosta AG, Moreno EMA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol.* /2022) 77(6):471-6. Disponible en: <http://www.revistasochog.cl/files/pdf/DOCUMENTOS029.pdf>

52. Domínguez Domínguez, Inés. Estudio del bajo peso al nacer en Cayo Hueso. *Rev Haban Cienc Méd* (2020) 9(4):588-594. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2010000400019&lng=es&nrm=iso.

53. Gala Vidal H, Crespo Mengana E, García Díaz RC, Bertrán Bahades J, Valón Rodríguez AO. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer en una comunidad venezolana. *MEDISAN* (2010)14 (2) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000200011&lng=es&nrm=iso

54. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Lineamiento Técnico. Prevención,

diagnóstico y manejo de la preeclampsia-eclampsia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas (2016)

55. CEPCMM-RJ. Comitê Estadual de Prevenção e Controle da Morte Materna e Perinatal do rio de Janeiro. Rio de Janeiro (2022) Disponible en <http://www.slideshare.net/alerj/apresentao-do-comit-estadual-de-preveno-e-controle-da-mortalidade-materna-310512>

56. Valdés Yong M, Hernández Núñez J. Factores de riesgo para preeclampsia. *Revista Cubana de Medicina Militar.* (2014) 43(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572014>.

57. Herrera Alcázar V. Atención Prenatal. En: Álvarez Sintés R. *Temas de Medicina General Integral*. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas (2018) pág. 225-31.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

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

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

CERTEZA EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS MALFORMACIONES QUISTÍCAS ABDOMINALES DEL FETO

CERTAINTY IN THE PRENATAL DIAGNOSIS OF FETAL ABDOMINAL CYSTIC MALFORMATIONS

Dra. Andrea Gallardo Vera¹
Dr. Antonio Galán Contreras¹
Dr. Javier Malde Conde¹

Dra. Andrea Samper Girona²
Dra. María Paz Carrillo Badillo¹

Fecha de recepción: junio 1, 2024
Fecha de aceptación: Junio 30, 2024

Cómo citar este artículo:

Gallardo A., Galán A., Malde J., Samper A., Carrillo MP. Certeza en el diagnóstico prenatal de las malformaciones quísticas abdominales del feto. *Rev Latin Perinat* (2024) 27: 245-252

RESUMEN

Las formaciones quísticas abdominales fetales suponen un diagnóstico relativamente frecuente en las unidades de Medicina Fetal. Su detección, seguimiento y valoración multidisciplinar son cruciales para la correcta atención fetal y del recién nacido. Se reporta un estudio descriptivo, retrospectivo, de los casos detectados en las unidades de Medicina Fetal de Granada, durante los últimos 10 años. Se revisaron 65 casos, cuyo seguimiento solo se completó en 53. Los diagnósticos fetales más frecuentes fueron: ovárico (45,3%), abdominal sin determinar (26,4%), renal solitario (13,1%), suprarrenal (9,4%) y mesentérico (3,8%). No se encontró ninguna patología en el 43,3% de los recién nacidos con diagnóstico prenatal de malformación quística. Los diagnósticos neonatales fueron: quiste ovárico (11,8%), displasia multiquística renal (7,6%), quiste de duplicación intestinal (5,7%), quiste renal solitario (5,7%), quiste de colédoco (3,8%) y quiste suprarrenal (3,8%). En casi un 70% de los casos se observó la coincidencia del diagnóstico pre y postnatal. El diagnóstico

más frecuente en fetos femeninos es el quiste ovárico y en fetos masculinos el quiste de origen intestinal.

PALABRAS CLAVE: Quiste abdominal fetal. Diagnóstico prenatal. Quiste ovárico fetal.

ABSTRACT

Fetal abdominal cystic formations are a relatively common diagnosis in Fetal Medicine units. Its detection, monitoring and multidisciplinary assessment are crucial for correct fetal and newborn care. A descriptive, retrospective study of the cases detected in the Fetal Medicine units of Granada, during the last 10 years, is reported. 65 cases were reviewed, whose follow-up was only completed in 53. The most frequent fetal diagnoses were: ovarian (45.3%), undetermined abdominal (26.4%), solitary kidney (13.1%), adrenal (9.4%) and mesenteric (3.8%). No pathology was found in 43.3% of newborns with a prenatal diagnosis of cystic malformation. The neonatal diagnoses were: ovarian cyst

(11.8%), multicystic renal dysplasia (7.6%), intestinal duplication cyst (5.7%), solitary renal cyst (5.7%), choledochal cyst (3.8%) and adrenal cyst (3.8%). In almost 70% of the cases, the pre- and postnatal diagnosis coincided. The most frequent diagnosis in female fetuses is ovarian cyst and in male fetuses the cyst of intestinal origin

KEYWORDS: Fetal abdominal cyst. Prenatal diagnosis. Fetal ovarian cyst.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la tecnología ecográfica ha hecho posible la detección más precoz y una mejor evaluación de numerosas anomalías fetales. Las lesiones quísticas abdominales del feto son relativamente comunes, presentando incidencia de 1 en 1000 recién nacidos vivos. Estas malformaciones pueden detectarse en cualquier momento del embarazo, aunque es más común en las ecografías de segundo y tercer trimestre (3,11,13).

Suelen tratarse de anomalías del tracto urinario o dilatación de asas intestinales, aunque también pueden originarse en los canales biliares, ovarios, mesenterio o útero. Excluyendo las lesiones quísticas de origen urinario, las etiologías más comunes son: quistes ováricos, quistes de duplicación gastrointestinal, quistes hepáticos y de vía biliar, pseudoquistes meconiales, quistes mesentéricos, adrenales, esplénicos e hidrometrocolpos. El diagnóstico más frecuente en fetos femeninos es el quiste ovárico y en fetos masculinos el quiste de origen intestinal.

Independientemente de la patología subyacente, la presentación más común de este tipo de quistes es una estructura anecoica, redonda, avascular, de tamaño y posición variables. Para realizar un diagnóstico

diferencial adecuado es necesario conocer el sexo fetal, la localización del quiste dentro de la cavidad abdominopélvica, su apariencia, su relación con estructuras adyacentes y la normalidad de otros órganos.

Aunque con estos datos se puede sospechar prenatalmente el origen de la patología fetal, los quistes abdominales pueden ser difíciles de nominar, presentando correlación de diagnóstico prenatal y postnatal que oscila entre 72,3% y 94,8%. La inclusión en el protocolo diagnóstico de la resonancia magnética podría aumentar la precisión en el diagnóstico de 51% a 73,4% en función del tipo de formación.

Es importante su seguimiento ecográfico durante la gestación para determinar su evolución, posible diagnóstico de otras anomalías asociadas y desarrollo de complicaciones, como el polihidramnios en algunos casos de obstrucción gastrointestinal y el consecuente aumento del riesgo de parto pretérmino.

El manejo multidisciplinar de estos casos es de crucial importancia. Un contacto estrecho por parte de Obstetricia con los equipos de Neonatología, Cirugía Pediátrica y Anestesiología harán posible definir el momento, la localización y la vía ideal para el parto, así como, los cuidados postnatales necesarios para garantizar la mejor atención posible al recién nacido y su madre.

En este estudio se revisan los casos de formación quística abdominal fetal diagnosticados en las Unidades de Medicina Fetal del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y Hospital Clínico San Cecilio de Granada en los últimos 10 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó, un estudio retrospectivo descriptivo en el que se han incluido todos los casos de diagnóstico de formación quística abdominal fetal en las Unidades de Medicina Fetal de Granada (Hospital Universitario Virgen de las Nieves y Hospital Universitario San Cecilio) en los últimos 10 años, con datos disponibles de la evolución del recién nacido.

Los datos se han extraído de los sistemas informáticos Diraya® Estación clínica. Versión 4.10.1 (historia clínica electrónica del Servicio Andaluz de Salud) y Astraia® (Software for women's health obstetric and gynaecological database. Versión 29.0.0. Nexus/ Astraia GmbH). En algunos casos otra fuente de información ha sido el contacto telefónico directo con la paciente durante el seguimiento postparto.

Las variables recogidas se reparten en cuatro grupos: 1. Características maternas (edad y paridad), 2. Datos de la gestación (resultado del cribado de cromosomopatías del primer trimestre, sexo fetal, semana gestacional del diagnóstico, realización de prueba invasiva, juicio clínico ecográfico, semana gestacional del parto), 3. Características ecográficas de la formación quística abdominal (número de quistes visualizados, diámetro máximo, localización -central o lateral, abdominal o pélvica-, ecogenicidad, presencia de septos, vascularización, grosor de pared, anomalías fetales asociadas y cambios de tamaño del quiste a lo largo del seguimiento y 4. Resultados perinatales (diagnóstico postnatal, persistencia de formación quística y necesidad de tratamiento quirúrgico tras nacimiento). Además, se ha evaluado la coincidencia del diagnóstico ecográfico prenatal con el postnatal llevado a cabo por Pediatría.

Una vez obtenidos los hallazgos de las variables se ha realizado un análisis descriptivo de las mismas, mediante el paquete estadístico SPSS versión 25. Se han calculado las medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas.

RESULTADOS

En este periodo hubo un total de 65 casos con diagnóstico de formación quística abdominal fetal, sin embargo, solo en 53 de ellos se consiguió acceso a los resultados perinatales y seguimiento pediátrico posterior. Este número de pérdidas en el seguimiento se debe, a que el periodo incluido en el estudio es prolongado y que las consultas son unidades de referencia de pacientes, por lo que reciben casos de muy diferente origen geográfico, lo que dificulta el seguimiento de los pacientes a largo plazo.

La edad media de las gestantes fue de 31 años (21- 45) 47,2% eran primigestas. El resultado del cribado combinado de aneuploidías del primer trimestre, fue de alto riesgo en un caso (1,9%) aunque tras la realización de biopsia de vellosidades coriales se comprobó cariotipo fetal normal. En cuanto al sexo fetal, 64,2% fueron fetos femeninos y 34,8% masculinos.

La semana gestacional de diagnóstico más frecuente fue la 32, registrando diagnósticos desde la semana 11 a la 39. En el primer trimestre de gestación se detectaron sólo el 3% de los casos, en el segundo trimestre aumentó a 32,1% y en el tercer trimestre alcanzó el 62,2%.

Solo se realizó prueba invasiva en un caso, debido a que asociaba derrame pleural derecho grave y edema moderado en

miembro inferior derecho. El diagnóstico genético informó de una alteración del gen NPHP1, implicado en la nefronoptosis de carácter hereditario autosómico recesivo. En este caso, la formación abdominal desapareció previamente al parto, ausencia que se confirmó al nacimiento por parte de Pediatría.

La formación fetal más diagnosticada ha resultado ser el quiste ovárico, siendo el 45,3% del total y alcanzando hasta el 70,6% en fetos femeninos. A continuación se encuentran el quiste abdominal sin determinar (26,4%), el quiste renal solitario (13,1%), el quiste suprarrenal (9,4%), el quiste mesentérico (3,8%) y un caso de dilatación de vena umbilical.

La semana gestacional de parto más frecuente fue la 39 (27-42). No hubo ningún caso en que se indicara la finalización de la gestación por esta causa.

En relación con las características ecográficas de la formación quística, en la gran mayoría de los casos el quiste fue único, sin embargo, en un caso se visualizaron dos y en otro hasta tres (recogido el primero como quistes abdominales de probable origen intestinal y el segundo como quistes suprarrenales), aunque en ambos casos desaparecieron durante la gestación y no se hallaron en la exploración pediátrica.

El diámetro máximo de los quistes abdominales detectados es bastante heterogéneo, presentando una media de 29,3mm con un rango de 4mm a 78mm. La localización fue lateral hasta en un 81,1% mientras que la situación abdominal (49,1%) o pélvica (50,9%) fue bastante similar. El 83% de los quistes fueron descritos como anecoicos, sin vascularización ni contenido

intraquístico. En un 13,2% de los casos se apreciaron septos dentro de la formación.

Sólo hubo un caso que presentaba vascularización y que corresponde a dilatación de la vena umbilical. El resto de formaciones quísticas no presentaba vascularización intraquística. En lo que respecta al grosor de la pared del quiste, no está recogida en la mayoría de los casos, solamente en el 9,4% aparece definida como fina y en el 3,8% como gruesa. Se diagnosticaron anomalías asociadas en 15,1% de los casos. Además del feto con derrame pleural y diagnóstico de nefronoptosis comentado previamente, se encontró un caso asociado a quiste de ovario fetal, otro a un caso de ascitis y otro de pies equinovaros. También presencia de quiste abdominal asociados a quiste de origen intestinal: un caso de arteria umbilical única, un crecimiento intrauterino retardado y un feto con una sospecha de hipoplasia cerebelar leve con morfología normal durante la gestación, que, aunque continúa en seguimiento por Neurología Pediátrica, en la actualidad, presenta desarrollo psicomotor dentro de la normalidad. Se registró casos asociados a quiste renal solitario: un caso de foco cardíaco hiperecogénico en ventrículo izquierdo y otro caso de dilatación pélvica renal límite de 9mm y cuyo diagnóstico final fue de displasia multiquística renal. A excepción del último caso, en el resto, la formación abdominal desapareció previo al parto lo que fue confirmado postnatalmente por Pediatría.

A lo largo de las sucesivas revisiones, tras el diagnóstico no hubo cambios en el 28,3% de los casos, sin embargo, se observó aumento del diámetro máximo en el 17,1% y aparición de sangrado intraquístico en el caso de un quiste ovárico, que terminó en autoamputación ovárica. La disminución

del diámetro del quiste ocurrió en el 13,3% de los casos, confirmando su desaparición en el 22,8%. No se solicitó resonancia magnética prenatal en ninguno de los casos. Tras el parto todos los recién nacidos fueron valorados por el servicio de Pediatría. No se encontró ninguna patología de forma postnatal en un 43,3% de los recién nacidos. Los diagnósticos al nacimiento fueron: quiste de ovario 11,8%; displasia multiquística renal 7,6%; quiste de duplicación intestinal 5,7%; quiste renal solitario 5,7%; quiste de colédoco tipo 1 en 3,8%; quiste suprarrenal 3,8%.

Otros diagnósticos fueron: quiste mesentérico, hidrocolpos, neuroblastoma, formación quística calcificada indeterminada y quiste hemorrágico de origen dudoso (renal vs suprarrenal). La persistencia de la lesión al año de seguimiento se produjo en el 80% de los casos y se precisó tratamiento quirúrgico en 34,5% de los casos.

Al comparar el diagnóstico prenatal con el postnatal se observa que coincide en un 67,9% de los casos, tanto en el diagnóstico final de la formación, como en la descripción de desaparición de la lesión. No ocurre así en 4 casos (7,6%): un quiste mesentérico resultó ser de origen ovárico, un quiste ovárico terminó siendo una displasia renal multiquística y un quiste ovárico fue finalmente un hidrometrocolpos. En el resto de los casos (24,5%) estaban descritas formaciones prenatalmente que no se llegaron a evidenciar en el estudio pediátrico.

DISCUSIÓN

En la presente casuística el diagnóstico más frecuente fue el de quiste ovárico, lo que coincide con los datos que se señalan en reportes revisados (3,11,13). El quiste ovárico normalmente es anecoico, de

aspecto simple, redondo, de pared fina y suele localizarse lateralizado en la pelvis; si se encuentra central puede confundirse con la vejiga, sobre todo cuando está vacía. Un signo patognomónico del quiste ovárico es el “quiste hija” que se describe como una formación pequeña, redonda y anecoica dentro del propio quiste.

La mayoría de los quistes ováricos simples suelen resolverse espontáneamente en época prenatal o luego del nacimiento, por lo que la actitud suele ser conservadora. De hecho, se consideran fisiológicos cuando son menores de 20mm. Sin embargo, los quistes mayores de 40mm o de características complejas, con septos o diferentes ecogenicidades, tienen alto riesgo de torsión y deben ser estrechamente monitorizados. En casos de gran tamaño o complicaciones compresivas podría plantearse aspiración del quiste o extirpación postnatal. En nuestro estudio, solo 3 casos de quiste ovárico precisaron cirugía postnatal, siendo sus diámetros máximos 70mm, 60mm y 43mm respectivamente. Hubo un caso de quiste ovárico de 38mm que presentó sangrado intraquístico y terminó en autoamputación ovárica, la cual dejó lesión residual en la recién nacida, aunque no precisó cirugía.

El hidrometrocolpos es una patología que suele confundirse con quiste ovárico, como lo reporta Kahraman et al. (3), lo cual ocurrió también en nuestro estudio. Se trataba de un quiste fetal con diámetro máximo de 56mm. El hidrocolpos ocurre debido a obstrucción del sistema urogenital (himen imperforado, septo transversal vaginal, atresia vaginal o seno urogenital persistente), haciendo que el útero y vagina se llenen de sangre. Esta patología puede ser aislada o estar asociada a otras anomalías. En nuestro caso se trató de un himen imperforado, sin anomalías

asociadas. Se solucionó de forma satisfactoria con tratamiento quirúrgico al nacimiento.

El quiste de duplicación intestinal es bastante raro, puede localizarse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y aparecer incluso en el primer trimestre. Afecta más frecuentemente al intestino delgado, yeyuno e íleon (53%), aunque también puede ocurrir en el colon (18%), duodeno (6%) o estómago (4%). Tienen estructura tubular de tamaño variable y pared gruesa. Ecográficamente presenta el signo de “la marca del intestino”, donde la pared del quiste muestra círculos concéntricos de diferentes ecogenicidades, formados por la capa muscular propia externa y la mucosa-submucosa interna del intestino. Aunque este signo es fuertemente sugestivo de quiste de duplicación intestinal, no se considera patognomónico. A veces puede observarse la presencia de peristalsis o de signos de obstrucción con dilatación de las asas proximales a la zona de duplicación. El polihidramnios no es habitual, pero aparece más, en fetos con duplicaciones proximales (estómago, píloro, duodeno y yeyuno).

La escisión quirúrgica postnatal se recomienda en la mayoría de los casos para confirmar el diagnóstico y prevenir complicaciones, como la obstrucción intestinal. En este estudio se han recogido 3 casos de quiste de duplicación intestinal, todos descritos durante el embarazo como quistes abdominales, sin asociación a otras anomalías y con persistencia postnatal. En dos casos se requirió cirugía. En otro caso, no se precisó tratamiento quirúrgico.

Los quistes de colédoco son dilataciones congénitas del árbol biliar que se clasifican según la porción afectada. La forma más común es la dilatación fusiforme que afecta al conducto biliar común (tipo I) y afecta al 85-

90% de los casos. No está clara su etiología. La teoría más aceptada es la que relaciona una debilidad congénita de la pared de los conductos biliares con obstrucción distal de los mismos. Tiene baja incidencia, 1 caso en 100000 nacidos vivos. Es más común en fetos femeninos y en la población asiática. Se trata de quistes uniloculares que se encuentran en el cuadrante superior derecho del abdomen (subhepático) y están adyacentes a la cápsula del hígado. El diagnóstico puede confirmarse si la masa quística se comunica directamente con conductos biliares que ramifican dentro del hígado. Mediante estudio con Doppler color, se observa la asociación íntima del quiste con la arteria hepática y la vena porta, lo cual puede sugerir origen biliar. La extirpación del quiste es necesaria en el neonato para evitar complicaciones, como el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal, formación de cálculos o adenocarcinoma. En la presente revisión se han recogido 2 casos de quiste de colédoco, ambos de tipo I. Todos descritos prenatalmente como formaciones quísticas abdominales sin filiación exacta, los cuales persistieron y precisaron tratamiento quirúrgico, que tuvo evolución favorable.

Con respecto al quiste mesentérico, se trata de una malformación linfática (linfangioma quístico) que aparece como lesión quística unilocular o multiseptada de tamaño variable. Generalmente se encuentra en la línea media, aunque si tiene aspecto sólido puede ser en el contexto de una hemorragia. Ocurre predominantemente en el mesenterio del intestino delgado. Su contenido suele ser líquido, quiloso o hemorrágico. Estas lesiones pueden estar asociadas a síndromes genéticos como el Turner, Noonan, Fryns o trisomía 18 y 21. El manejo postnatal es conservador y la cirugía se reserva para los casos de obstrucción intestinal o dolor abdominal agudo por torsión o hemorragia del quiste.

Su recurrencia es hasta 20% tras la cirugía. Está descrita la transformación maligna de los quistes mesentéricos, aunque es infrecuente. En este estudio, de los 2 casos descritos prenatalmente como quiste mesentérico, ninguno resultó serlo (en un caso fue un quiste ovárico y en otro caso no se detectó al nacimiento), sin embargo, una formación descrita como quiste ovárico fetal de 45mm terminó tratándose de un quiste mesentérico que persistió luego del nacimiento y se trató con cirugía con evolución favorable.

En relación a los quistes relacionados con el tracto urinario, se registraron 3 casos de quiste renal solitario y otros 4 de displasia multiquística renal, diagnosticados postnatalmente. Los quistes renales solitarios fueron todos bien determinados en período prenatal, sin embargo, también se describieron como quistes renales solitarios hasta 3 casos que luego se determinó que eran displasia multiquística renal (el otro caso estaba diagnosticado como quiste ovárico prenatal). En la literatura (4,9) aparece como muy infrecuente que durante la infancia un quiste renal simple se convierta en riñón poliquístico o una lesión maligna. De todos estos casos descritos, solo un quiste renal solitario precisó cirugía, por tener diámetro persistente de 78mm en una recién nacida.

De los 5 quistes suprarrenales descritos en etapa fetal solo 2 se confirmaron en el período neonatal, ya que uno de ellos se reabsorbió antes de finalizar la gestación, otro no se identificó en el estudio postnatal y el último se determinó como neuroblastoma.

En la aproximación diagnóstica de una lesión quística abdominal hay que identificar todas las características posibles del quiste, para determinar la forma más cierta posible. El empleo de la resonancia magnética podría

haber aumentado el número de coincidencias entre el diagnóstico pre y postnatal.

En el asesoramiento a los progenitores hay que advertir del amplio abanico que se incluyen en el diagnóstico diferencial, así como de la dificultad que implica un diagnóstico preciso en etapa prenatal, por lo que, en un número importante de casos, el diagnóstico final se realizará tras el nacimiento, hecho que los padres deben conocer.

CONCLUSIONES

Ante la observación ecográfica de una formación quística fetal en abdomen, el diagnóstico de quiste ovárico es el más prevalente.

La determinación ecográfica fetal del origen de los quistes abdominales puede ser muy difícil, siendo a veces necesario el empleo de otro método de imagen, como la resonancia magnética y en muchas ocasiones, aun así, no se consigue una filiación precisa hasta la época postnatal. A pesar de ello, en 70% de los casos se establece la coincidencia del diagnóstico pre y postnatal.

La fortaleza del estudio es la consecución de una muestra suficientemente amplia, gracias a la colaboración de hospitales terciarios con unidades de medicina fetal de gran volumen de pacientes y alto grado de especialización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang-Yu T. Ultrasound and differential diagnosis of fetal abdominal cysts. *Exp Ther Med.* 2017; 13:302-6.
2. Trinh TW, Kennedy AM. Fetal ovarian cysts: Review of imaging spectrum, differential diagnosis, management, and outcome. *RadioGraphics.* 2015; 35:621-

- 35.
3. Kahraman NC, Celik OY, Obut M, Arat O, Celikkan C, Iskender C, et al. Cysts of the fetal abdomen: Antenatal and postnatal comparison. *J Med Ultrasound*. 2022; 30:203-10.
4. Cass DL. Fetal abdominal tumors and cysts. *Transl Pediatr*. 2021; 10(5):1530-41.
5. Sanna E, Loukogeorgakis S, Prior T, Derwig I, Paramasivam G, Choudhry M, et al. Fetal abdominal cysts: antenatal course and postnatal outcomes. *J Perinat Med*. 2019; 47(4):418-21.
6. Catania VD, Briganti V, Di-Giacomo V, Miele V, Signore F, De-Waure C, et al. Fetal intra-abdominal cysts: accuracy and predictive value of prenatal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(10):1691-9.
7. Lv M, Zhao B, Luo Q. Prenatal diagnosis and prognosis assesment of fetal intra-abdominal cystic lesions: a retrospective study in 264 cases. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39(7):922-7.
8. Garcia-Aguilar P, Maiz N, Rodó C, Garcia-Manau P, Arévalo S, Molino JA, et al. Fetal abdominal cysts: Predicting adverse outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023; 102:883-90.
9. Wang Y, Wang X, Zeng K, Wang B, Zhao D, Yang Z, et al. Prenatal diagnosis of fetal abdominal cystic masses. *J Ultrasound Med*. 2022; 41:2775-87.
10. Gai S, Wang L, Zheng W, Xu B, Luo Q, Qin J. Outcomes of sonographically suspected fetal intra-abdominal cysts: Surgical intervention, conservative management and spontaneous regression. *Front Pediatr*. 2022; 10:1015678.
11. Husen M, Schut PC, Neven ACH, Yousoufi N, De-Graaf N, Sloots CEJ, et al. Differences in origin and outcome of intra-abdominal cysts in male and female fetuses. *Fetal Diagn Ther*. 2019; 46:166-74.
12. Min J, Tang R, Zhi W, Gu Z, Huang S, Wang J. Clinical outcomes of fetal ovarian masses diagnosed by prenatal ultrasonography and literature review. *Medicine*. 2022; 101:41(e30962).
13. Hara T, Mimura K, Endo M, Fujii M, Matsuyama T, Yagi K, et al. Diagnosis, management, and therapy of fetal ovarian cysts detected by prenatal ultrasonography: A report of 36 cases and literatura review. *Diagnostics*. 2021; 11:2224.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Andrea Gallardo
andrea.gall4@gmail.com
Granada. España.

FENOTIPOS Y RIESGO DE MUERTE NEONATAL EN LA PREMATURIDAD, LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y EL BAJO PESO AL NACER.

PHENOTYPES AND RISK OF NEONATAL DEATH IN PREMATURITY, INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION AND LOW BIRTH WEIGHT

Dr. Carlos Grandi

Dr. Fernando Redondo

Dr. Omar R. Falcó

Dr. Vicente Contini

Dr. Paulo R.H. Rocha

Dra. Gabriela Pap da Silva

Dr. Davi Casale Aragon

Dra. Viviane Cunha Cardoso

Fecha de recepción: mayo 11, 2024

Fecha de aceptación: Junio 30, 2024

Cómo citar este artículo:

Grandi C., Redondo F., Falcó O., Contini V., Rocha P., Da Silva G., Casale D., Cunha Cardoso V.: Fenotipos y riesgo de muerte neonatal en la prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer.. Rev Latin Perinat (2024) 27: 253- 262

RESUMEN

Estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en 2519 nacidos vivos en 2022, en Santa Fé, Argentina. Se estima la prevalencia de los fenotipos de Recién Nacido Pequeño Vulnerable (SVN, en inglés) que combinan Bajo peso al nacer (BPN), Pequeño para la edad gestacional (PEG), prematuridad y mortalidad asociada. Los fenotipos de SVN fueron: término + apropiado para la edad gestacional (AEG) + no BPN; término + PEG + no BPN; término + PEG + BPN. Pretérmino + AEG + no BPN; prematuro + AEG + BPN; y prematuro + PEG + BPN. La prevalencia de parto pretérmino fue 12,6%, BPN 12,2% y PEG 5,0%. Para los recién nacidos a término, AEG-No BPN fue 82,8%, PEG-No BPN 1,5% y PEG-BPN 2,3%. Los recién nacidos prematuros incluyeron AEG-No BPN 3,4%, AEG-BPN 8,0% y PEG-BPN 1,19%. Los fenotipos prematuros mostraron mayores tasas de mortalidad, RR ajustado, y riesgo atribuible de la población. Los autores concluyen que los fenotipos de SVN más frecuentes fueron la combinación de prematuridad y AEG. Los

PALABRAS CLAVE: Prematuridad.

Restricción del crecimiento intrauterino. Bajo peso al nacer.

ABSTRACT

A retrospective cohort study included 2519 live births from Santa Fé, Argentina, in 2022. The prevalence of Small Vulnerable Newborn (SVN) phenotypes combining low birth weight (BPN), fetal growth restriction (PEG), and prematurity, and the associated mortality were estimated. The SVN phenotypes were: term + appropriate for gestational age (AEG) + not BPN; term + PEG + not BPN; term + PEG + BPN. Preterm + AEG + not BPN; preterm + AEG + BPN; and preterm + PEG + BPN. Prevalence of preterm birth was 12.6%, BPN 12.2% and PEG 5.0%. For term newborns, AEG-Not BPN was 82.8%, PEG-Not BPN 1.5% and PEG-BPN 2.3%. Preterm newborns included AEG-Not BPN 3.4%, AEG-BPN 8.0% and PEG-BPN 1.19%. Preterm phenotypes showed higher mortality rates, adjusted RR, Cox mortality risk (HR = 82.5) and population-

attributable risk. Authors conclude that the most frequent SVN phenotypes were the combination of prematurity and AEG, while the SVN phenotypes were identified as more vulnerable children.

KEYWORDS: Prematurity, Intrauterine Growth Restriction, Low Birth Weight

INTRODUCCIÓN

El nacimiento prematuro (< 37 semanas de edad gestacional, EG), bajo peso al nacer (BPN, < 2500 g), pequeño para la edad gestacional (PEG, < percentil 10 del peso al nacer para la edad gestacional) y el sexo, son marcadores de vulnerabilidad con alto riesgo de mortalidad del recién nacido, un mayor riesgo de desnutrición, trastornos metabólicos, retraso en el desarrollo y una multitud de condiciones de salud adversas a lo largo de su vida (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó aproximadamente 20 millones de nacimientos con bajo peso para el año 2025, lo que daría como resultado una prevalencia de 14,6%, con diferencias regionales (2). La prevalencia global de prematuridad en 2019 fue 10,2% y en América Latina fue 9,8% (3). La prevalencia de lactantes pequeños para la edad gestacional en el 2012 fue 19,3%, considerando el percentil 10 en los países de ingresos bajos y medianos. América Latina tuvo una prevalencia del 8,6% (4,5). La mortalidad neonatal (< 28 días) representa actualmente casi la mitad de toda la mortalidad de menores de 5 años en el mundo (6). Se ha estimado que a nivel global hasta el 80% de todas las muertes neonatales ocurren en lactantes de BPN, de los cuales dos tercios son prematuros y un tercio PEG.

Se propone una nueva definición y un marco conceptual que reúnen el parto

prematuro, el PEG y el BPN dentro de un término más amplio de recién nacido pequeño y vulnerable (SVN, en inglés), lo cual facilitará una mejor definición de problemas y programación para la prevención de SVN (7). La prevalencia de fenotipos que combinan bajo peso al nacer, restricción del crecimiento fetal y prematuridad, cuantifican el riesgo de mortalidad asociada, así como la supervivencia neonatal y el riesgo atribuible poblacional (PAR).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el Sistema Informático Perinatal (SIP, OPS, OMS) de Santa Fé, Argentina, en 2022. Los datos consistieron en nacidos vivos seguidos hasta el alta hospitalaria, vivos o fallecidos. Se obtuvieron datos desidentificados del SIP que incluyen información de la madre, el embarazo y el recién nacido. Se excluyeron los registros en los que faltaba información de edad gestacional, peso o el sexo del recién nacido. Se excluyeron los recién nacidos grandes para la edad gestacional (GEG, > percentil 90) porque las variables de interés eran la restricción del crecimiento y la prematuridad. Se utilizaron los estándares internacionales de tamaño de recién nacidos de INTERGROWTH-21st (8), en combinaciones de BPN, parto prematuro y PEG (9). Las combinaciones resultantes fueron seis fenotipos mutuamente excluyentes (Figura 1): término + apropiado para la edad gestacional (AEG, peso al nacer entre percentil 10 y 90) + sin BPN; término + PEG + no BPN; término + PEG + BPN. Prematuro + AEG + no BPN; prematuro + AEG + BPN; y prematuros + PEG + BPN.

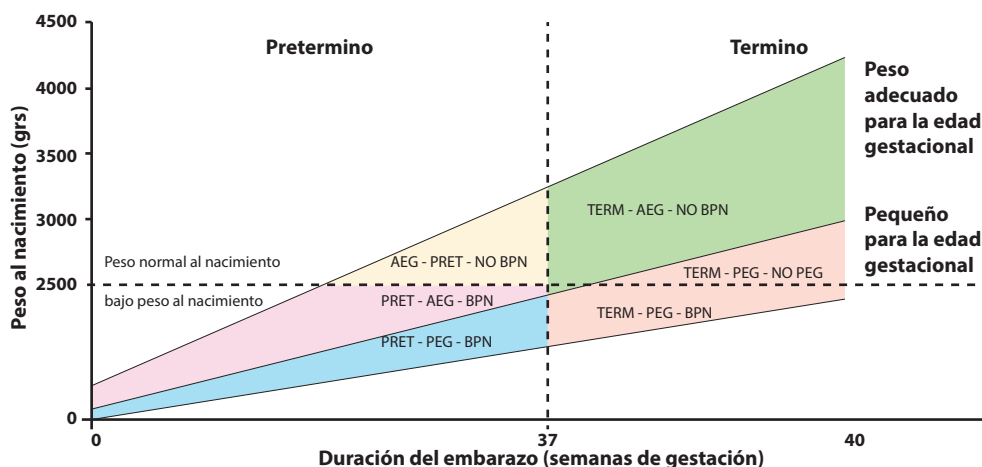


Figura 1: Ilustración de diferentes fenotipos de recién nacidos pequeños y vulnerables. La superficie de cada categoría no es proporcional al número real de recién nacidos.

PRET= pretérmino. AEG = adecuado para la edad gestacional. PEG = pequeño para la edad gestacional. BPN = bajo peso al nacer

Clasificamos la mortalidad en < 24 hs, neonatal temprana (de 1 a 6 días), neonatal tardía (7-27 días) y postneonatal (> 28 días).

Estimamos las prevalencias de prematuros, PEG y BPN individualmente y por fenotipos. Las estadísticas descriptivas se informan como media y desviación estándar (DE) o frecuencias y proporciones. El riesgo de mortalidad asociado con cada fenotipo se cuantifico utilizando tasas de mortalidad (muertes/1000 personas-año) e índices de riesgo (HR) con un intervalo de confianza (IC) del 95 % utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox.

Entre los fenotipos que pesaban ≥ 2500 g (no bajo peso al nacer), ningún nacido vivo falleció y, por lo tanto, estas categorías se suprimieron en los análisis de mortalidad.

Se trazaron curvas de Kaplan-Meier para comparar la mortalidad por fenotipos.

Se construyeron modelos de regresión logística multivariable para determinar el riesgo relativo (RR) y el IC del 95 % para el efecto del fenotipo neonatal sobre los resultados perinatales adversos. Ajustamos por edad materna, escolaridad materna, tabaquismo, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, sexo del recién nacido, presencia de anomalías congénitas y cesárea.

El riesgo atribuible de la población (PAR, en inglés) se estimó como $p(1 - 1/RR)$, donde p es la prevalencia de exposición (fenotipos) y RR es el riesgo relativo (10). También realizamos un análisis de sensibilidad, excluyendo a los recién nacidos con anomalías congénitas.

Los análisis de datos se realizaron en SAS/ STAT® 15.3 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.) y R Core Team (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. 2023). La significación se fijó en $\alpha = 0,05$ para todos los análisis.

La presentación de informes de este estudio se ajusta a la declaración Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (STROBE) (11).

La aprobación ética fue otorgada por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Litoral, Santa Fé, Argentina bajo el número 007/24 el 17 de abril de 2024.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se incluyeron 2519 nacidos vivos. La prevalencia de parto prematuro fue 12,6% (IC 95% 11,4-14), BPN 12,2% (10,9-13,5) y PEG 5,0% (4,3-6,0). Entre los de bajo peso al nacer, el 28,6% fueron PEG y el 76% fueron prematuros. Entre los prematuros, el 9,4% eran PEG.

Cuando se combinan, los puntos de corte de BPN, prematuros y PEG definen un total de seis posibles tipos de recién nacidos, de los cuales cinco indican una vulnerabilidad especial y sólo uno es “sin riesgo” (9).

Para los recién nacidos a término, AGA-Sin BPN fue de 82,8%, PEG-Sin BPN de 1,5% y PEG-BPN de 2,3%. Los recién nacidos prematuros incluyeron AGA-Sin BPN 3,4%, AGA-BPN 8,0% y PEG-BPN 1,19%.

En general, el 16,6% (IC 95% 15,2-18,1) de los nacidos vivos (excluyendo Término-AGA-Sin BPN, considerado la referencia en otros estudios) (7) fueron incluidos en uno de los fenotipos de recién nacidos pequeños y vulnerables. De ellos, el 23,5% eran PEG a término (9,6% sin BPN, 13,9% con BPN), el 69,3% con AGA prematuros (20,6% sin

BPN, 70,2% con BPN) y el 1,2% con PEG prematuros.

Los fenotipos neonatales fueron heterogéneos según las características maternas, de gestación, parto y recién nacido. El 1,1% de los bebés SVN tuvo alguna anomalía congénita, el 0,19% menor y el 0,83% mayor

El peso medio al nacer fue de 3131,5 g (DE 670 g) y menor para todos los fenotipos prematuros. El valor medio del puntaje Z de peso fue 0,39 (RIC -0,26 – 1,04) y los valores más bajos se observaron exclusivamente en fenotipos PEG a término o prematuros. La longitud media al nacer fue de 47,7 (DE 3,1) cm, mientras que la puntuación Z de longitud media fue -0,07 (RIC -0,78 – 0,82). La prevalencia del fenotipo de retraso en el crecimiento (longitud del nacimiento <percentil 3) fue del 3,1%, principalmente en recién nacidos prematuros AGA-sin BPN, seguidos de recién nacidos a término y prematuros PEG-BPN .

Observamos que la mortalidad neonatal estuvo presente sólo para los recién nacidos con bajo peso al nacer, en consecuencia, el análisis se restringió a los recién nacidos con BPN. Los fenotipos neonatales identificaron a los niños que eran más vulnerables y tenían mayor riesgo de muerte. Los recién nacidos más pequeños (prematuros, prematuros-AEG-BPN y prematuros-PEG-BPN) mostraron mayores tasas de mortalidad y RR ajustado, todos estadísticamente significativos (Tabla 1).

Además, el riesgo de mortalidad de Cox fue mayor para los prematuros (HR ajustado = 82,5; [IC del 95 %: 11,0 – 655], en comparación con PEG. El riesgo de mortalidad neonatal fue sustancialmente

mayor entre los nacidos vivos con fenotipos que combinaban nacimiento prematuro y BPN (Tabla 1).

El PAR fue mayor en los fenotipos prematuros, en comparación con los

fenotipos a término. El riesgo relativo más alto (RR = 74,6) se observó para la mortalidad de nacidos vivos entre 1 y 6 días, PRET-BPN-PEG (datos no presentados).

Tabla 1. Tasa de mortalidad y riesgo de mortalidad según fenotipo de recién nacido. Santa Fe, Argentina, 2022.

Fenotipo	Mortalidad Neonatal (/1000) (95% CI)	RR (95% CI)		Razones de riesgo proporcional de Cox				PAR (%)
		Crudo	Ajustado*	Crudo HR	95% CI	Ajustado* HR*	95% CI	
Bajo peso al nacer	96.1 (66.9- 136.7)	**	**	**	**	**	**	**
Pequeño para edad gestacional	24.0 (4.9- 68.5)	2.34 (0.7- 7.6)	2.62 (0.7- 8.9)	1.14	(0.33- 3.88)	1.45	(0.42- 5.0)	2,1
Pretermino	89.0 (58.9- 127.7)	212 (28.7- 1425)	**	88.5	(11.5- 679)	82.5	(11.0- 655)	11,9
Termino/ Pequeño para edad / No de bajo peso para edad	0	**	**	**	**	**	**	**
Pretermino_Adecuado para edad. No adecuado para edad	0	**	**	**	**	**	**	**
Termino/ Pequeño para edad / No de bajo peso para edad	0	**	**	**	**	**	**	**
Termino/ Pequeño para edad / No de bajo peso para edad	17.2 (3.1- 91.4)	1.96 (0.4- 3.4)	***	***	***	***	***	1,12
Pretermino_Adecuado para edad. No adecuado para edad	132.6 (90.7- 189.7)	4.75 (3.5- 5.9)	***	4.01	(0.53- 30.3)	3.89	(0.49- 30.5)	7,94
Pretermino_Adecuado para edad. No adecuado para edad	69.0 (19.1- 219.6)	7.16 (1.6- 31.7)	***	2.06	(0.18- 23.1)	2.53	(0.21- 21.5)	1,18

*Ajustado por edad materna, escolaridad materna, tabaquismo, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, sexo del recién nacido, presencia de anomalías congénitas y cesárea.

** No fue posible calcular porque uno de los grupos no tuvo un evento de muerte.

*** Las iteraciones fallaron.

PRET = prematuro. AGA = adecuado para la edad gestacional. PEG = pequeño para la edad gestacional.

BPN = bajo peso al nacer. PAR = Riesgo atribuible poblacional.

Tabla 2. Mortalidad neonatal específica por edad al momento de la muerte. Hospital J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina, 2022.
Tasa de mortalidad (/1000)*

Fenotipo	< 24 hs		1-6 días		7-27 días		Post-neonatal (≥ 28 días)		Total	Tasa
	n/N	tasa	n/N	tasa	n/N	tasa	n/N	tasa		
Termino/ Pequeño para edad / No de bajo peso para edad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pretermino_Adecuado para edad. No adecuado para edad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Termino/ Pequeño para edad / No de bajo peso para edad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Termino/ Pequeño para edad / No de bajo peso para edad	1/58	17,2	-	-	-	-	-	-	1/58	17.2
Pretermino_Adecuado para edad. Adecuado para edad	1/203	4,9	14/203	68.9	7/203	34.4	2/203	9.8	24/203	118.2
PRET_SGA_LBW Pretermino/ Pequeño para edad / Bajo peso para edad	1/30	33,3	1/30	33.3	-	-	-	-	2/30	66.6
Total	3/291	10,3	15/233	64.3	7/203	34.4	2/203	9.8	27/291	92.7
Enano	-									-

*Tasa de mortalidad = cociente entre el número de muertes neonatales de cada fenotipo por el número total de cada uno
fenotipo) x 1000
- No hay recién nacidos fallecidos.
PRET= prematuro. AGA = adecuado para la edad gestacional. PEG = pequeño para la edad gestacional.
BPN = bajo peso al nacer.

En la **Tabla 3** se presenta la distribución de los fenotipos nutricionales según edad gestacional. En el período de pretérmino prevaleció el AGA-BPN (muy prematuro) mientras que en el período de término el PEG (No BPN y BPN). No se observó ningún recién nacido postérmino.

Un análisis de sensibilidad restringido a recién nacidos sin anomalías congénitas mostró una mortalidad relativa ligeramente menor para la mayoría de los fenotipos (datos no presentados).

Las curvas de Kaplan-Meier registran la supervivencia de los fenotipos en la población

de estudio desde el nacimiento en adelante. Muestra que la supervivencia fue mayor para los PEG-LBW a término seguidos de los PEG-LBW prematuros y los PEG-LBW prematuros.

La probabilidad de muerte aumentó rápidamente durante el período neonatal. El mayor riesgo se observa entre los recién nacidos prematuros + PEG + BPN, con un 66,6 % que muere antes del sexto día de vida (**Tabla 2**). A partir de los dos primeros días de vida los valores de supervivencia son lejanos y siempre son mayores para prematuros + PEG + BPN.

Tabla 3: Distribución de fenotipos nutricionales según edad gestacional. Hospital J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina, 2022.

Gestacional edad (semanas)	Termino						Pretermino						Total (N 2503)**	
	AGA-No de bajo peso para edad (N 2086)		Pequeño para edad-No de bajo peso (N 40)		Pequeño para edad-Bajo peso al nacer (N 58)		Adecuado para edad No de bajo peso al nacer (N 86)		Adecuado para edad – Bajo peso al nacer (N 203)		Adecuado para edad – Bajo peso al nacer (N 30)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
23 – 27 (extremadamente prematureo)	-		-		-		0		35	17.2	3	10	38	1.5
28 – 3 (preterminio severo)	-		-		-		2	2.3	93	45.8	12	40	107	4.2
32 – 33 (pretermino moderado)	-		-		-		6	6.9	24	11.8	1	3.3	31	1.2
34 – 36 (pretermino tardío)	-		-		-		78	90	51	25.1	14	46.6	143	5.6
37 – 38 (de termino temprano)	892	42.7	5	12.5	48	82.7	-		-		-		945	37.8
39 – 41 (de termino normal)	1194	57.3	35	87.5	10	17.3	-		-		-		1256	49.6

** 16 (0,6%) recién nacidos no incluidos (Término – AGA – BPN)

PRET= prematuro. AGA = adecuado para la edad gestacional. PEG = pequeño para la edad gestacional. BPN = bajo peso al nacer.

El riesgo relativo más alto (RR = 74,6) se observó para la mortalidad de nacidos vivos de 1 a 6 días, PRET-LBW-SGA.

DISCUSIÓN

Nuestro principal hallazgo en un centro perinatal argentino fue que los fenotipos SVN más frecuentes fueron la combinación de prematuridad y adecuada para la edad gestacional, seguidos de PEG a término y prematuro. En una revisión de las principales bases de datos de países de ingresos bajos y medianos, una encuesta nacional de Argentina mostró que la prevalencia del BPN era del 7,1%, el nacimiento prematuro del 8,1%, el nacimiento a término - BPN del 2,7%, el prematuro - BPN del 4,4%, y prematuros-sin BPN 3,7%, mostrando que aproximadamente la mitad de todos los bebés con BPN son prematuros en lugar de uno de cada tres como se suponía en estudios anteriores a la década de 1990 (12).

Entre los factores que pueden afectar la

comparabilidad de los estudios de fenotipo se encuentran los aspectos poblacionales y metodológicos (13). La diferencia con el presente estudio es atribuible a la mayor derivación de embarazos de alto riesgo y la alta prevalencia de cesáreas.

Sin embargo, el 16,6% de los recién nacidos se incluyeron en al menos una de las categorías fenotípicas, lo que indicaría que el uso de cualquiera de las definiciones individuales tradicionales (Pretérmino, BPN y PEG) subestimaría el número de recién nacidos en riesgo en aproximadamente un 50% (7). Lo más notable es que en nuestro estudio casi dos tercios eran prematuros-AEG (29,7% sin BPN, 70,2% con BPN) y 7,1% prematuros-PEG-BPN, y el resto eran PEG a término.

No existe una alternativa objetiva al uso de puntos de corte de percentiles del peso al

nacer para identificar a los recién nacidos en riesgo de sufrir resultados adversos (14,15). La mayoría de los resultados adversos ocurrieron en bebés que aparentemente crecieron adecuadamente (percentiles 10 a 90) (16), coincidiendo con nuestra investigación, donde la mortalidad neonatal en prematuros AEG fue mayor que la de PEG (8,3% frente a 6,6%). La diferencia en la edad gestacional puede explicar esto. Los recién nacidos a término temprano tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en comparación con los recién nacidos a término (17).

Además, el 70% de toda la mortalidad perinatal y el 75% de todos los casos de morbilidad neurológica grave ocurrieron en lactantes de “tamaño normal” (16). De la misma manera, el fenotipo retraso en el crecimiento predominó en los prematuros AEG-No BPN.

En el presente estudio, la condición aislada de prematuridad aumentó las tasas de mortalidad más que los PEG, ambos AEG (Tabla 1), similar a investigaciones brasileras (18 - 20). Los umbrales de riesgo tienden a ser constructos arbitrarios, diseñados para maximizar la detección de resultados con tasas aceptables de falsos positivos y falsos negativos (16). Si bien solo el 1,2% de nuestra población eran simultáneamente prematuros, BPN y PEG, estos recién nacidos eran extremadamente vulnerables, con un riesgo de mortalidad de 6,6 veces en comparación con los bebés a término que no tenían BPN ni PEG.

Los siguientes predictores de PEG o BPN mencionados en la literatura, por ejemplo, el tamaño fetal, la reducción de la velocidad de crecimiento intrauterino (21) y la evidencia

de redistribución cerebral (22), se asocian con mayores probabilidades de morbilidad y mortalidad perinatal (23). Es posible que sea necesario considerar otros factores, como los biomarcadores derivados de la placenta (24).

Fortalezas y debilidades.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en Argentina que aborda el SVN. Como punto fuerte del estudio destacamos la fiabilidad y reproducibilidad de los datos. SIP es una herramienta gratuita que permite información basada en evidencia para evaluar contextos de salud, evaluar y generar políticas, realizar investigaciones y tomar decisiones. También teníamos información sobre covariables, lo que permitió controlar varios posibles factores de confusión. Además, la curva de crecimiento INTERGROWTH-21 es universal y proporciona mayor especificidad en la clasificación de los recién nacidos (25).

El estudio se basó en una población hospitalaria y, por lo tanto, no fue representativo del país en su conjunto. Es bien sabido que el uso exclusivo de la FUM sobreestima las tasas tanto de prematuros como de postérmino (26). Recomendamos el nuevo concepto unificador de “recién nacido pequeño y vulnerable” para fines de salud pública, que abarque a todos los recién nacidos prematuros, PEG o BPN, porque mejorará las estimaciones de la carga global y facilitará una mejor programación y seguimiento de la salud pública.

Conclusiones

Los fenotipos de SVN más frecuentes fueron la combinación de prematuridad y adecuada para la edad gestacional, seguido de PEG a término y prematuro. Los fenotipos resultantes de la combinación de estas condiciones identificaron a niños más

vulnerables en el presente estudio, destacando la influencia de la prematuridad (27).

BIBLIOGRAFIA

1. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359(3):262-73.
2. Blencowe H, Krusevec J, De Onis M, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Global Health* 2019; 7: e849-60.
3. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modeling analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7(1): e37-46.
4. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle-income countries with INTERGROWTH-21 standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ* 2017;358: j3677.
5. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; 379:445-52.
6. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and trends in child mortality: report 2022 - Estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. New York: United Nations Children's Fund (UNICEF); 2023. Available from: <https://childmortality.org/wp-content/uploads/2023/01/UN-IGME-Child-Mortality-Report-2022.pdf>
7. Paixao ES, Blencowe H, Falcao IR, et al. Risk of mortality for small newborns in Brazil, 2011-2018: A national birth cohort study of 17.6 million records from routine register-based linked data. *Lancet Reg Health Am* 2021;3: 100045.
8. Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384:857-68.
9. Ashorn P, Black RE, Lawn JE, et al. The Lancet Small Vulnerable Newborn Series: science for a healthy start. *Lancet* 2020; 396:743-5.
10. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335:806-8.
12. Barros FC, Barros AJD, Villar J, et al. How many low birthweight babies in low- and middle-income countries are preterm? *Rev Saude Publica* 2011; 45:607-16.
13. Wilcox AJ, Cortese M, McConaughy DR, et al. The limits of small-for-gestational-age as a high-risk category. *Eur J Epidemiol* 2021; 36:985-91.
14. Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013; 382:417-25.
15. Barros FC, Rabello Neto DDL, Villar J, et al. Cesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of

- national birth registration. *BMJ Open* 2018; 8: e021538.
16. Triggs T, Crawford K, Hong J, Clifton V, et al. The influence of birthweight on mortality and severe neonatal morbidity in late preterm and term infants: an Australian cohort study. *Lancet Reg Health West Pac* 2024; 45:101054.
 17. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24:3–10.
 18. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics* 2017;140 (6): e20171881.
 19. Kale PL, Fonseca SC. Intrauterine growth restriction, prematurity, and low birth weight: risk phenotypes of neonatal death, Rio de Janeiro State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2023; 39(6): e00231022.
 20. Damhuis SE, Kamphof HD, Ravelli ACJ, et al. Perinatal mortality rate and adverse perinatal outcomes presumably attributable to placental dysfunction in (near) term gestation: A nationwide 5-year cohort study. *PLoS One* 2023;18(5): e0285096.
 21. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, et al. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52(4):430–41.
 22. Bendall A, Schreiber V, Crawford K, et al. Predictive utility of the fetal cerebroplacental ratio for hypoxic ischaemic encephalopathy, severe neonatal morbidity and perinatal mortality in late-preterm and term infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023; 63(4):491–8.
 23. Chatzakis C, Papaioannou GK, Eleftheriades M, et al. Perinatal outcome of appropriate-weight fetuses with decelerating growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(20):3362–9.
 24. Grandi C, Bezerra Salomão K, Cunha Cardoso V, et al. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, placental efficiency and their relationship with preterm birth in the Ribeirão Preto birth cohort. *RBGO* 2024; 46: e-rbgo58.
 25. Pimenta JRR, Grandi C, Cardoso VC. Comparison of birth weight, length, and head circumference between the BRISA-RP and Intergrowth-21st cohorts. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96(4):511–9.
 26. Grandi C, Rodrigues LDS, Cardoso VC, et al. Weight/length ratio references and newborn body composition estimation at birth from a Brazilian cohort. *J Pediatr (Rio J)* 2021;97(6):610–6.
 27. Kozuki N, Katz J, Clermont A, et al. New Option in the Lives Saved Tool (LiST) Allows for the Conversion of Prevalence of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births to Prevalence of Low Birth Weight. *J Nutr.* 2017 ;147 (11):2141S-2146S.

AUTHORS ADDRESS

Dr. Carlos Grandi
cgrandi@intramed.net
Buenos Aires. Argentina

CONTROL DEL DOLOR OBSTÉTRICO MEDIANTE ANALGESIA PERIDURAL DE BAJA DOSIS EN EL TRABAJO DE PARTO AMBULATORIO

AMBULATORY LABOR SURVEILLANCE USING LOW-DOSE PERIDURAL ANALGESIA

Dr. Hugo Sabatino

Dr. Franklin Sarmiento Braga

Dra. Raquel da Rocha Pereira

Fecha de recepción: mayo 14, 2024

Fecha de aceptación: Junio 3, 2024

Cómo citar este artículo:

Sabatino H., Sarmiento F., Da Rocha R. Control del dolor obstétrico mediante analgesia peridural de baja dosis en el trabajo de parto. *Rev Latin Perinat* (2024) 27: 263- 272

RESUMEN

El dolor obstétrico, a pesar de estar ausente en las mujeres de culturas primitivas, se halla presente en los partos en la civilización actual. Se ha confirmado la influencia cultural y el aspecto sensorial, afectivo y de comportamiento que se hallan presentes en el mecanismo del dolor y se ha cuantificado que esta sensación en el trabajo de parto es real e intensa. Se dispuso de dos series: una de 110 pacientes a quienes se les administro analgesia peridural y 450 pacientes a quienes solo se les procedió al trabajo de parto con métodos sicoprofilácticos. El 90% de las pacientes del grupo de analgesia peridural, requirieron una sola dosis y su satisfacción de abolir el dolor obstétrico fue del 90%. La analgesia del parto permite avanzar en el objetivo de un nacimiento hospitalario humanizado. El obstetra debe mantener el comando del proceso del parto, no contribuyendo a la iniciativa tan común de decidir la operación cesárea, como evento natural del nacimiento. El hipn parto permite el manejo del dolor del trabajo de parto mediante hipnosis, sin peligro para la madre o el feto. Esta iniciativa permite que el 24% de mujeres que solicitan

la operación cesárea por el dolor durante el trabajo de parto, acepten proceder al parto natural.

PALABRAS CLAVES: Dolor obstétrico. Analgesia peridural. Analgesia natural. Hipn parto.

ABSTRACT

Obstetric pain, despite being absent in women from primitive cultures, is present in childbirth in today's civilization. The cultural influence and the sensory, affective and behavioral aspects that are present in the pain mechanism have been confirmed and it has been quantified that this sensation in labor is real and intense. Two series were available: one of 110 patients who were administered epidural analgesia and 450 patients who only underwent labor with psychoprophylactic methods. 90% of the patients in the epidural analgesia group required a single dose and their satisfaction with eliminating obstetric pain was 90%. Labor analgesia makes it possible to advance the goal of a humanized hospital birth. The obstetrician must maintain command of the birth process, not

contributing to the very common initiative of deciding on a cesarean section, as a natural event of birth. Hypnobirthing allows for the management of labor pain through hypnosis, without danger to the mother or fetus. This initiative allows 24% of women who request a cesarean section due to pain during labor to agree to proceed with a natural birth.

KEY WORDS: Obstetric pain. Epidural analgesia Natural analgesia. Hypnobirth.

INTRODUCCIÓN

Los avances de los estudios sobre el dolor apuntan que las sensaciones crónicas, como fibromialgia y alteraciones miofaciales se hallan más presentes en las mujeres, sin embargo, pueden tener como raíz el dolor agudo no tratado o mal conducido, en situaciones de sensación intensa, como la dismenorrea o el dolor del trabajo de parto. Dentro de esta línea, al confirmar los beneficios de la analgesia de parto con bajas dosis, conducida por profesionales con experiencia, la evidencia científica ha contribuido para un nuevo abordaje del parto humanizado (1,2,4,5).

Con la socialización del mamífero humano, diversas características como la etnia, el modelo de cultura y el ambiente, pasaron a ejercer fuerte influencia sobre la respuesta de la embarazada en la sensación del trabajo de parto. El dolor obstétrico puede convertir la maternidad en una experiencia negativa y desagradable, frente al proceso natural y fisiológico del nacimiento, con repercusiones afectivas emocionales incómodas (1,6,8).

En los países occidentales, se consideran culturalmente naturales los fenómenos dolorosos durante el trabajo de parto, ya que se entiende, que aunque este período

es un proceso fisiológico, el esquema del dolor hace parte de ésta etapa. Sin embargo, la reacción física metabólica como los sentimientos de miedo, angustia, ansiedad y depresión, ubican a esta sensación como un proceso no deseable. El “miedo paralizante” del dolor del parto contribuye con la postura pasiva asumida por la gestante y en algunas situaciones, influye en la aceptación de la cesárea, como un mecanismo natural de defensa para evitar el sufrimiento, llegando a ubicarse la cesárea por solicitud materna, en el 24% de las justificaciones de todos los nacimientos por vía abdominal que se realizan en el momento actual. (1,3,9,10)

El dolor obstétrico, a pesar de estar ausente en las mujeres de culturas primitivas, se halla presente en los partos en la civilización actual. Se ha confirmado la influencia cultural y el aspecto sensorial, afectivo y de comportamiento que se hallan presentes en el mecanismo del dolor y se ha cuantificado que esta sensación en el trabajo de parto es real e intensa.

El concepto de neuroplasticidad, considera que los estímulos de intensidad creciente, característicos del dolor del trabajo de parto, pueden desencadenar excitabilidad prolongada en la neuronas del asta posterior de la médula, provocando un estado de hipersensibilidad y excitabilidad neural, creando una “zona de activación” que corresponde a la superposición de estímulos, que amplifican las respuestas de hiperalgesia, convirtiendo señales que hasta el momento eran inofensivas como el tacto, en manifestaciones sensitivas que originan una memoria del dolor. (10)

Posteriormente, cualquier estímulo algico, térmico y sensitivo, puede generar un dolor insoportable, a la experiencia que

ya está memorizada. El sistema límbico, responsable por las emociones entra en alerta, agrava el cuadro de estrés, libera catecolaminas, reduce el umbral del dolor y genera un desorden físico y emocional para el binomio madre-hijo, colocando en riesgo el equilibrio general y aún la homeostasis. La simple hospitalización o situaciones estresantes que se escapan del dominio y conocimiento de la embarazada, provocan cambio no previsto en su comportamiento.

VÍAS DEL DOLOR EN EL TRABAJO DE PARTO

El dolor del trabajo de parto es básicamente visceral. Los impulsos nociceptivos llegan a la médula espinal a través de las fibras A-delta y C, produciendo una sinapsis en las láminas I, II y V, liberando neurotransmisores que facilitan la conducción de las señales dolorosas al sistema nervioso central (SNC) por el tracto espinotalámico.

En el inicio de la primera etapa de la fase activa del trabajo de parto, el dolor es una respuesta del SNC a los impulsos nociceptivos que llegan allí, a través de los nervios simpáticos de T10 a L1, dolor referido, generalmente hasta 4 a 5 cm de dilatación. Estos son derivados de la dilatación del cuello uterino y la distensión de las estructuras del segmento provocadas por la contracción uterina. (Figura 1)

Uno de los más importantes factores de transferencia materno-fetal es el flujo sanguíneo para el espacio intervelloso. Cuando el dolor en el trabajo de parto es intenso y provoca sufrimiento, desencadena respuestas neuro-endocrino-metabólicas al estrés, por alteraciones hormonales, neurovegetativas, que llevan a la sobrecarga de los sistemas respiratorio, circulatorio y metabólico. (7). El desequilibrio provocado

por estas alteraciones en la homeostasis materna acarrea impacto negativo sobre el feto, que puede llevar al sufrimiento fetal agudo, como es el caso de:

a) **Hiperactividad simpática**, provocada por el dolor intenso, que lleva a la reducción del flujo sanguíneo útero-placentario y mantiene un estado hipertónico del útero, impidiendo en los intervalos de las contracciones la caída fisiológica de la presión intramiométrial, posibilitando el paso de la sangre del lado materno para el espacio intervelloso, que ocurre por gradiente de presión. La pérdida de este equilibrio en la evolución del trabajo de parto lleva a la distocia funcional de la contractilidad, provocando contracciones uterinas más dolorosas y menos efectivas que llevan a una prolongación del trabajo de parto, con mayor desgaste físico, emocional y energético de la parturienta.

b) **En el sistema respiratorio**, el dolor provoca el aumento del volumen corriente y la frecuencia respiratoria en hasta 300%. Lleva al desvío de la curva de disociación de la oxihemoglobina materna para la izquierda, derivado del aumento de la ventilación alveolar, dificultando la liberación del oxígeno en la corriente sanguínea. Durante las contracciones, debido a la hiperventilación materna, la caída del pCO₂ genera alcalosis respiratoria en el pico de las contracciones, que induce breves períodos de apnea en los intervalos entre las mismas. La ausencia del estímulo respiratorio disminuye la pO₂ materna. El mantenimiento de estos factores puede producir hipoxemia fetal, que agravado por una reducción del flujo sanguíneo en el espacio intervelloso que lleva a la acidosis metabólica, generando un cuadro de sufrimiento fetal agudo. (8)

ANALGESIA PARA CONTROL DEL DOLOR OBSTÉTRICO

El objetivo principal del parto/ nacimiento humanizado es que la mujer socializada, pueda asumir su importante papel de hembra mamífera en el proceso de la procreación. Se debe proporcionar a la mujer condiciones sicofisiológicas de asumir el comando. Evitando así, situaciones en las que el desgaste físico y emocional causado por la intensidad dolorosa y la desinformación del proceso, prolonguen el trabajo de parto, se aumente el sufrimiento, se dificulte la maternidad y el vínculo afectivo en la primera hora posparto. En la pareja acompañante, el dolor de la gestante provoca un incómodo y estresante sentimiento de impotencia, que lo aísla, comprometiendo la expectativa de la pareja y el resultado esperado por el equipo. (2,5)

El anestesta debe tener la visión de que en esta *«nueva»* concepción de la atención obstétrica es fundamental: 1. Tener consciencia de que su papel debe ser de facilitador y contribuir para el empoderamiento de la pareja embarazada; 2. Que su trabajo no se resuma apenas al acto técnico de ofrecer una analgesia o anestesia, recordando el deber de informar la pareja, con una postura de empatía y solidaridad para que el consentimiento sea consciente; 3. Tener en cuenta los factores culturales y emocionales del dolor y no apenas los parámetros obstétricos; 4. Apoyar e incluir la práctica de métodos no farmacológicos, como la sicoprofilaxis, la sugestión y la hipnosis o el hipn parto, en el protocolo de alivio del dolor; 5. Utilizar técnicas y anestésicos que permiten delegar con seguridad a la parturienta el poder de decisión del momento de instalación de la analgesia; 6. Facilitar y apoyar la participación del acompañante y la familia en el trabajo de parto; parto y posparto; (14,19)

El anestesta, dejó de ser un profesional médico del centro quirúrgico, que apenas entra en acción cuando el obstetra solicita su participación. Su papel es más amplio y debe estar presente desde el prenatal, integrando al equipo multidisciplinario, a través de los grupos que llevan conocimiento e información, condiciones básicas para el empoderamiento de la pareja.

ANALGESIA DE PARTO - NUEVO PARADIGMA

La utilización de la analgesia de parto con bajas dosis de anestésico asociado al opioide, ha contribuido para el cambio de paradigma sobre la postura y la conducta de los profesionales de salud en relación al método, incluyéndola como una alternativa segura para minimizar o para abolir los dolores durante el trabajo de parto y el parto.

La Doppler fluxometría demostró que la analgesia del parto mejora el flujo placentario. Con el amplio conocimiento sobre la fisiopatología del dolor en el trabajo de parto, la flexibilidad de la técnica por la introducción de nuevos anestésicos en el mercado, permite afirmar que la ausencia del bloqueo motor y la hipotensión, así como las bajas reacciones adversas α tales como prurito, náuseas y somnolencia – dejan el procedimiento seguro por no interferir en el trabajo de parto y ni comprometer el bienestar del binomio.

Los estudios apuntan que estamos listos para entrar en una nueva era, corrigiendo errores en el diseño de estudios, cuyos resultados sesgados desestimularon su utilización en el trabajo de parto, con el objetivo de corregir una distocia y evitar una cesárea. La oposición a la analgesia en el trabajo de parto fue basada en el criterio de que la analgesia epidural prolonga la fase

de dilatación y el aumento de la necesidad de oxitocina, aumentando la incidencia de cesárea en nulíparas. Sin embargo, esos criterios no fueron comprobados y los avances en el estudio del dolor y las evidencias científicas han derribado argumentos contrarios al demostrar los beneficios para el binomio y el resultado positivo al aplicar la técnica, la analgesia epidural, afirmando que no está asociada con tasas aumentadas de parto instrumental por distocia o incrementar la incidencia de nacimientos por cesárea. Los más recientes trabajos (4,7) refuerzan las evidencias científicas de que las nuevas técnicas y el uso de anestésico y opioide en bajas dosis no interfieren en la conducción del trabajo de parto, permiten la deambulación y la elección de la posición vertical para el parto, ni a la inhibición de la actividad uterina.

La elección correcta y adecuada a cada parturienta hace de la analgesia de parto un procedimiento seguro y de importante contribución para el resultado esperado en el plan de parto. Se amplía así la gama de posibilidades de la técnica, convirtiéndose en una efectiva herramienta de la humanización, cuando los métodos no farmacológicos son insuficientes.

NUEVAS CONDUCTAS Y TÉCNICAS

Actualmente, los opioides son la base de las técnicas regionales de analgesia de parto. Son fármacos seguros cuando se utilizan en bajas dosis por vía espinal. Modulan el dolor, actuando en los receptores específicos de las láminas del asta posterior, sin afectar las vías motoras y propioceptivas. Los más utilizados son del tipo lipofílico, por proporcionar una buena y efectiva analgesia para el alivio del dolor del trabajo de parto, incluso son usados en el espacio subaracnoideo. Por actuar en mecanismos de acciones diferentes,

ellos contribuyen con la reducción de la concentración y la dosis de los anestésicos locales, favoreciendo la ausencia o reducción de los efectos indeseables de la técnica, como bloqueo motor, hipotensión, etc. (12,16)

Actualmente, dentro de la filosofía del parto natural y humanizado, las técnicas más adecuadas para la postura vertical de la mujer en trabajo de parto son la Raquiperidural continua (CRPC) y la Epidural Continua a Dosis Intermitente (PCDI). Ya la Epidural Continua con Infusión Continua (PCIC), a pesar de ofrecer una buena analgesia, presenta, algunas desventajas, debido al bloqueo motor con tiempo medio de infusión mayor a 180 minutos, lo que deja la parturiente encamada, impidiéndole deambular y adoptar la posición vertical en el momento del parto. Sin embargo, el grado de satisfacción de las parturientes es mayor con la CRPC. (15)

En nuestra práctica diaria, se observa tendencia a elegir la técnica combinada como primera opción, porque el grado de satisfacción con la CRPC es frecuente. Es una técnica segura, simple, teniendo como principal ventaja en relación a la epidural, la opción de obtener un rápido y efectivo alivio del dolor con apenas una mínima dosis de opioide. Este hecho le da una gran amplitud y flexibilidad, pues permite atender la intensidad dolorosa desde la fase latente hasta el período expulsivo, siendo de gran valor para la instalación precoz de la analgesia de parto en los casos de prematuridad, cardiopatías o falla de los métodos no farmacológicos. La técnica CRPC con bajas dosis permite tener como único parámetro de instalación la solicitud de la parturienta, como una analgesia personalizada, donde la concentración, dosis de anestésico y de opioide es específica para cada caso. (6, 10)

ESTUDIO COLABORATIVO INTRODUCCIÓN

Los estudios reportados por Sabatino y col (17) efectuados en pacientes del Grupo de Parto Alternativo, en más de 1.000 nacimientos, con mujeres que deseaban tener sus partos en posición de cuclillas y sin el uso de drogas analgésicas, han sido la base para promover una corriente asistencial de atención del nacimiento en posición de cuclillas, apoyados por analgesia del dolor obstétrico, mediante analgesia peridural, que se ha denominado Parto Humanizado (11,13). Se identificó que 8,3% de mujeres, a pesar de una adecuada preparación psicofísica con el método de “resiliencia”, no soportaron los dolores del trabajo de parto y solicitaron analgesia epidural. Sin embargo, cuando se utiliza esta técnica en su modalidad convencional, el proceso debe ser realizado en posición de litotomía u horizontal, por la incapacidad motora de los miembros inferiores provocada por efecto de las drogas anestésicas, imposibilitando la posición de cuclillas para tener el parto. Al contrario, con la técnica de anestesia epidural, no convencional, aplicando drogas que combatan el dolor y que dejen íntegro el sistema motor, es posible tener partos en posición de cuclillas (12,14,15).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se plantea un trabajo colaborativo, prospectivo y descriptivo realizado en la Maternidad Darcy Vargas, de la ciudad de Joinville, en el Estado de Santa Catarina y el Centro de Atención Integral a la Salud de la Universidad Estadual de Campinas (Unicamp), del Estado de São Paulo, Brasil, 2010 a 2018, en el que participaron dos grupos de pacientes en trabajo de parto, correspondiendo el Grupo 1, a 110 mujeres pertenecientes al Grupo de Parto Alternativo de Unicamp y el Grupo 2, a 450 mujeres, perteneciente a la Maternidad Darcy

Vargas. Los criterios de inclusión en ambos grupos fueron: Embarazo de término de 36 o más semanas de gestación completas, evaluadas a través de la amenorrea, ultrasonografía o prueba de Capurro al nacer. Feto único, sin señales de riesgo gestacional. Trabajo de parto espontáneo con dinámica uterina de 3 contracciones en 10 minutos y dilatación del cuello uterino mayor de 2 cm y menor de 7 cm., nulíparas, que pidieron analgesia para alivio de los dolores del parto. El método anestésico utilizado fue la punción del espacio epidural con aguja de Touhi 15 o 16, en el espacio lumbar 2 o 4, con la parturiente en posición sentada, previa asepsia. A través de la aguja se colocó un catéter de polietileno introducido en dirección cefálica, sin dosis de prueba. Por el catéter se administró una solución de 8 ml, conteniendo Bupivacaína a 0,0625% más 10 mcg de Sulfentanil o 50 mc de Fentanil. Si se requirió realizar dosis complementarias, se repitió la misma dilución inicial, hasta el máximo de tres veces. En el período expulsivo ocasionalmente se administró una dosis auxiliar de 12 ml, con las mismas concentraciones. Una vez realizada la técnica anestésica, la parturienta era dejada con total libertad para deambular, evitando el decúbito dorsal.

En las 110 mujeres de la Unicamp se midieron de manera continua la presión arterial y la frecuencia cardíaca materna. Los valores se registraron en una ficha de anestesia convencional, siendo cuantificadas 5 mediciones: Inmediatamente antes de la analgesia; Después de 5 minutos de la analgesia; Después de 10 minutos de la analgesia; Después de 20 minutos de la analgesia; Después del nacimiento.

Esas mediciones también fueron tomadas al mismo tiempo en las 450 mujeres del Grupo 2, utilizando esfigmomanómetro convencional para medir la presión arterial

y tomar medidas de la frecuencia cardíaca a través de la palpación de la arteria radial. La intensidad del dolor fue evaluada con el auxilio de una escala analógica (EAD), que consiste en orientar la gestante para que seleccione la intensidad del dolor con una nota de 0 a 10, siendo que la nota Cero corresponde a ningún dolor y la nota 10 a dolor insoportable. En el estudio solo participaron mujeres cuya intensidad inicial del dolor fue de 7 o más, o sea un dolor que estaba incomodando ampliamente la colaboración de la paciente en el proceso del parto. El grado de satisfacción después del nacimiento fue evaluado a través de una nota de cero a cinco, requerida a la parturienta y al obstetra.

Se realizaron pruebas paramétricas de las variables maternas analizadas cuantitativamente antes y después de la instalación de la anestesia, a través de la prueba de la varianza para muestras dependientes, registrando la diferencia entre antes y después, con un error beta mayor de 0,05. En las demás variables, se registraron resultados a través de medidas de condensación, con interés meramente descriptivo.

RESULTADOS

Análisis de la presión arterial sistólica

materna: la presión arterial sistólica materna en las 110 mujeres controladas con monitorización continua, así como los valores medio y desvío estándar, se observó que existe poca variabilidad cuando el análisis corresponde a valores absolutos. Sin embargo, cuando se elimina la variación entre los grupos a través del estudio de la diferencia de presión, entre el antes y el después de la analgesia epidural con bajas dosis, se registra una pequeña variación de -5mmHg, 4% menos que el valor previo. Las medias de las diferencias entre el antes de la analgesia y el después, registran que existe

una pequeña diferencia de presión negativa. El análisis de las medias de las diferencias aplicada a esos resultados muestran una $F = 0,84$ que es no significativa. En el grupo de las 450 mujeres donde los niveles de presión sistólica fueron controlados clínicamente, se registró 7 mujeres (1,5%) con hipotensión arterial leve, con valores 30% menores de presión sistólica que la existente antes de la analgesia. Las variaciones de la presión arterial diastólica fueron muy poco significativas.

Análisis de la frecuencia cardíaca

materna: los valores obtenidos de la frecuencia cardíaca materna, en las 110 mujeres controladas con monitorización continuada, se registra una pequeña variación, siendo la mayor en un caso que disminuye de 78 lat./min a 70 lat./min a los 20 minutos después de la analgesia. En la comparación de los valores medios entre el antes y durante la analgesia, no se observan variaciones importantes, apenas en algunos casos con un pequeño aumento. En el grupo de las 450 mujeres, donde la frecuencia cardíaca fue medida clínicamente, no se registró modificación significativa, con excepción de 7 casos (1,5%) que presentaron hipotensión arterial leve, generando una mayor frecuencia cardíaca.

La relación entre el inicio de la analgesia y la dilatación del cuello uterino: con 2 cm (9%); con 3 cm (16%), con 4 cm (31%); con 5 cm (27%); con 6 cm (13%); con 7 cm (5%). La relación entre el inicio de la analgesia y la altura de la presentación, según los planos de De Lee, corresponden a: plano -3 cm (13%); plano -2 cm (64%); plano -1 cm (19%); plano 0 cm (5%).

La utilización de oxitocina se requirió en el 40% de los casos. El tiempo medio entre anestesia y parto fue de 136,5min.

La deambulaci3n despu3s de la analgesia se mantuvo en el 80% de las pacientes. Los partos en posici3n de cuclillas se dieron en el 38% de los casos. Los embarazos que requirieron terminar por ces3rea fu3 unicamente el 9%. Los partos terminados por f3rceps fueron solo el 7%. Los casos que tuvieron parto en posici3n convencional de litotom3a fue el 46%. Los efectos colaterales despu3s de la analgesia, incluyendo las ces3reas, fueron: dolor lumbar (12%); n3usea (7%); eczema (18%); hipotensi3n (1,5%).

La escala del dolor al inicio de la analgesia fue de 7 (32%); 8 (51%); 9 (8%); 10 (9%). El tiempo medio para llevar la escala del dolor abajo de la gradaci3n 5, fue de 10 minutos despu3s de la anestesia. La necesidad de aplicaci3n de dosis complementarias se registr3 en casos sin dosis (53%); de una dosis (37%); de dos dosis (10%), incluyendo los casos de ces3rea.

Variables del feto y del neonato: bradicardia fetal: 0%. Apgar en el primer minuto de vida: 6 o menos (0%); siete (6%); ocho (58%); nueve (36%). Apgar en el quinto minuto de vida: 6 o menos (0%); siete (0%); ocho (5%); nueve (28%); diez (67%).

Grado de satisfacci3n de control del dolor obst3trico (nota de 0 a 5, siendo la mayor puntuaci3n el grado de abolici3n o soporte adecuado del dolor se3alado por la paciente): nota 3 o menos (0%); nota 4 (8%); nota 5 (92%). Seg3n la percepci3n del Ginec3logo: nota 3 o menos (0%); nota 4 (10%); nota 5 (90%).

DISCUSI3N

La concentraci3n de Bupivaca3na de 0,0625%, Fentanil 50 mcg o Sulfentanil a 10 mcg, utilizadas en estas series, parece ser una dosis adecuada para alcanzar niveles tolerables de analgesia, como demuestra

la excelente aceptaci3n de las parturientas (92%) y de los m3dicos (90%). El tiempo de 10 minutos fue 3til para que la gradaci3n del dolor sea menor a 5. Solo en 1% de los casos fue necesario administrar dos dosis de apoyo. La presi3n arterial sist3lica y la frecuencia card3aca materna despu3s de realizada la anestesia, se registr3 menor de 5 mmHg y de 5 lat.min. en diferencia a la cifra previa. Igual ocurri3 despu3s del parto (16,19).

Esas modificaciones no significativas permitieron utilizar el m3todo en un n3mero mayor de casos, observando que el comportamiento de esas variables fue an3logo, a tal punto de permitir que 80% de las embarazadas pudieran deambular despu3s de 20 minutos de la instalaci3n de la anestesia. Adem3s, fue posible que muchas mujeres pudieran tener sus partos en posici3n de cuclillas (38%).

El tiempo medio de 136 minutos transcurrido entre la instalaci3n de la anestesia y el parto, permite concluir que el m3todo utilizado no tuvo influencia negativa para el progreso del trabajo de parto y el parto. Hubo necesidad de utilizar oxitocina 3nicamente en 40% de los casos, manteniendo la evoluci3n dentro de la forma de terminaci3n del parto que recomienda la OMS para embarazos de bajo riesgo. En este trabajo, el m3todo se aplic3 en aquellos casos, que por motivo de preparaci3n inadecuada para soportar los dolores del parto, solicitaron analgesia lo cual se registr3 en el 8,3% (17,18).

Un considerable n3mero de mujeres relat3, que en el momento de la contracci3n uterina continuaron sintiendo inconvenientes de intensidad diversa pero bastante soportable. Por 3sta raz3, se sugiere utilizar adem3s preparaci3n sicof3sica para el parto. Con relaci3n al estado del reci3n nacido, todos

tuvieron buenos resultados a través de la evaluación de la prueba de Apgar, al primero y quinto minutos de vida, no observando depresión u otro tipo de alteración clínica imputable a la anestesia. Los efectos colaterales, como dolor lumbar (12%), náuseas (7%), eczema leve (18%), hipotensión (1,5%), pueden ser considerados de poca intensidad y no justifican la no utilización del método analgésico de baja dosis.

Un análisis crítico de los resultados, permite concluir que este método puede ser utilizado en casos en que las parturientes piden analgesia durante el trabajo de parto, debido a la efectividad demostrada para calmar el dolor, no interfiriendo en el desarrollo del parto, con el nacimiento de niños en buen estado de salud. Sin embargo, dado el carácter invasivo del abordaje del espacio epidural y que las drogas utilizadas, aunque en bajas dosis, no son totalmente inocuas, este método debe ser indicado en aquellos casos en que fracasaron los invasivos disponibles para calmar el dolor del parto en casos de bajo riesgo gestacional (19,20).

La indicación de analgesia tiene en consideración la intensidad del dolor referido por la paciente, independientemente de la fase del trabajo de parto y la dilatación del cuello uterino. Al aclarar a la gestante que es ella y no el médico quien determinará el momento de aplicación de la anestesia, psicológicamente se genera un sentimiento positivo de seguridad y comodidad, dejándola más relajada y participativa, permitiendo una postura activa de comando, en cuanto a deambulación, participación de la familia y posición vertical (21,22).

En Brasil, el método más utilizado para dosis continua es a través del catéter, con dosis intermitente, donde la parturienta solicita las nuevas dosis cuando necesita,

teniendo en consideración su sensibilidad e intensidad algida. (23,24)

CONSIDERACIONES FINALES

Los profesionales usualmente desconocen los importantes avances que se han dado en la fisiología del parto, pudiendo darse la analgesia sin interferir en la dinámica del proceso del parto-nacimiento.

La analgesia del parto permite avanzar en el objetivo de un nacimiento hospitalario humanizado, ya que se dispone de materiales, técnicas, fármacos y evidencias científicas, que hacen de este procedimiento una importante herramienta para devolver a la pareja embarazada, el comando del proceso natural y fisiológico de la maternidad, respetando su cultura y los cambios evolutivos inherentes a la civilización de la hembra mamífera.

El obstetra debe mantener el comando del proceso del parto, no contribuyendo a la iniciativa tan común de decidir la operación cesárea, como evento natural del nacimiento.

El hipn parto permite el manejo del dolor del trabajo de parto mediante hipnosis, sin peligro para la madre o el feto. Esta iniciativa permite que el 24% de mujeres que solicitan la operación cesárea por el dolor durante el trabajo de parto, acepten proceder al parto natural.

BIBLIOGRAFIA

1. Avila Gamboa D., Torres Carrasco J., Martinez Rosero N.: Incremento de la operación cesárea en los últimos 20 años. Rev. Ecuat. Med. Perinatal (1981) 1:55
2. Avila D., Macias G., Avila DF.: Manejo del dolor del parto mediante hipnosis. Rev Latin Perinat. (2014) 17: 1222-126
3. Avila Gamboa D., Garrido Calderon J., Gomez Partida G., Avila Gamboa C., Karchmer S.: Predictores ecográficos para la

- decisión del parto en pacientes con cesárea previa. En: *Obstetricia y Perinatología. Libro homenaje al Dr. Samuel Karchmer*. Ed. Drs. Dalton Avila, Ricardo Fescina, Roberto Romero. Edit. Ecuasalud. Guayaquil . Primera Edición. (2013) pag. 31-33
4. Bailey C. The central nervous system and cardiovascular effects of Levo- bupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Surv Anesthesiol*, (2014) 48:206-207.
 5. Brann LR, Guzvica SA. Comparison of hypnosis with conventional relaxation for antenatal and intrapartum use: a feasibility study in general practice. *J R Coll Gen Pract* (2007) 37: 437–40
 6. Campbell D. C., Camann W. R. The addition of bupivacaine to intratecal sufentanil for labor analgesia. *Anesth Analg*, (2015) 81: 305-9
 7. Chestnut D. H. Epidural Analgesia Affect Obstetric Outcome in Nulliparous Women Who Are in Spontaneous Labor? *Anesthesiology* (2014) 80: 8-15
 8. Davenport-Slack B. A comparative evaluation of obstetrical hypnosis and antenatal childbirth training. *Int J Clin Exp Hypn* (1975) 23: 266–81
 9. De Negri P; Ivani G.; Tirri T. et al. A comparison of epidural bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on postoperative analgesia and motor blockage. *Anesth. Analg.* (2004) 99: 45-48.
 10. Davidson JA. An assessment of the value of hypnosis in pregnancy and labour. *BMJ* (1962) 951–3
 11. Flowers CE, Littlejohn TW, Wells HB. Pharmacologic and hypnoid analgesia. *Obstet Gynecol.* (1960) 16: 210–21
 12. Freeman RM, Macaulay AJ, Eve L, Chamberlain GV, Bhat AV. Randomised trial of self hypnosis for analgesia in labour. *BMJ* (1986) 292: 657–8
 13. Frenia S.; Chirosell C. The Effects of Prolonged Ambulation on Labor with Epidural Analgesia. *PubMed* (2014) 98:224-9
 14. Goncalves R.F.; Lauretti G.R. Mattos A.L. Estudo comparativo entre a bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiométrica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural. *Rev. Bras. Anesthesiol* (2003) 53:169-176.
 15. Harmon TM, Hynan MT, Tyre TE. Improved obstetric outcomes using hypnotic analgesia and skill mastery combined with childbirth education. *J Consult Clin Psychol* (1990) 58: 525–30
 16. 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
 17. Lacassie H.J. Columb M.O. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg*, (2013) 97:1509-1513.
 18. Martin AA, Schauble PG, Rai SH, Curry RW jr. The effects of hypnosis on the labor processes and birth outcomes of pregnant adolescents. *J Fam Pract* (2001)50: 441
 19. Michael AM. Hypnosis in childbirth. *BMJ* (2019) 734: 7-14
 20. Moya F, James LS. Medical hypnosis for Obstetrics. *JAMA* (2010) 174: 80–6
 21. Pascatto RD, Mead BT. The use of posthypnotic suggestion in obstetrics. *Am J Clin Hypn* (2017) 267–8
 22. Pereira R. R. Analgesia de parto. *Anestesia Regional* (1998) 5: 8-15
 23. Sabatino H. Braga F. S. Pereira R.R.; Braga A. Baixa doses em bloqueio peridural para trabalho de parto e parto. *Jornal Brasileiro de Ginecologia* (1999) 109(3)152
 24. Werner WF, Schaub PG., Krudsen M.S. An argument for the revival of hypnosis in obstetrics. *Amer. J. Clin. Hypn.* (1982) 24: 149-171

DIRECCION DEL AUTOR

Dr. Hugo Sabatino
hsabatino@uol.com.br
São Paulo. Brasil

CERTEZA EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA PREECLAMPSIA

CLINICAL DIAGNOSIS ASSERTING OF PREECLAMPSIA

Dra. Dayana Ruiz Luís (1)

Dra. Lay Salazar Torres (2)

Fecha de recepción: abril 24, 2024

Fecha de aceptación: Julio 13, 2024

Cómo citar este artículo:

Ruiz D., Salazar L. Certeza en el diagnóstico clínico de la preeclampsia
. Rev Latin Perinat (2024) 27: 273- 284

RESUMEN

La preeclampsia es un síndrome multisistémico complejo, progresivo, multicausal, de severidad variable, específico del embarazo, caracterizado por reducción de la perfusión generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de la coagulación. En su fisiopatología se destaca la activación del sistema inmune, considerándose un proceso inflamatorio crónico de bajo grado con importante disfunción endotelial. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal a 143 gestantes diagnosticadas con preeclampsia en el Hospital Gineco-Obstétrico “Mariana Grajales” Villa Clara, Cuba, enero 2019 a diciembre del 2021. Los resultados registran predominio en el grupo entre 20 y 34 años, con nivel de escolaridad superior y nulíparas. Hubo mayor incidencia de parto distócico y nacimientos pretérmino. Los factores de riesgo encontrados con mayor frecuencia fueron: nuliparidad, sobrepeso, obesidad e hipertensión crónica. Se concluye que la preeclampsia está determinada por diversos factores epidemiológicos, inmunológicos y clínicos, que agrupados

permiten establecer estrategias para un diagnóstico preconcepcional, así como la identificación y prevención de formas graves y complicaciones materno fetales.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia. Inflamación crónica. Factores de riesgo.

ABSTRACT

Preeclampsia is a complex, progressive, multicausal, multisystem syndrome of variable severity, specific to pregnancy, characterized by reduced perfusion generated by vasospasm and activation of coagulation systems. In its pathophysiology, the activation of the immune system stands out, considering it a low-grade chronic inflammatory process with significant endothelial dysfunction. A descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out on 143 pregnant women diagnosed with preeclampsia at the “Mariana Grajales” Gynecological-Obstetric Hospital Villa Clara, Cuba, January 2019 to December 2021.

The results show a predominance

in the group between 20 and 34 years old, with a higher level of education and nulliparous. There was a higher incidence of dystocic birth and preterm births. The risk factors most frequently found were: nulliparity, overweight, obesity and chronic hypertension. It is concluded that preeclampsia is determined by various epidemiological, immunological and clinical factors, which together allow establishing strategies for a preconception diagnosis, as well as the identification and prevention of severe forms and maternal-fetal.

La gestación es una complications.

KEYWORDS: Preeclampsia. Chronic low-grade inflammation. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

condición fisiológica compleja que compromete todos los sistemas orgánicos. Entre los cambios fisiológicos más relevantes están la modificación de los patrones endocrinos del ciclo reproductivo de la mujer, la modificación del patrón metabólico, las adaptaciones hemodinámicas y cardiovasculares, la respuesta inflamatoria sistémica controlada y la regulación del sistema inmune. La gestación constituye de por sí un estado fisiológico de hiperactivación inmunitaria. La preeclampsia emerge en la gestación como una alteración de la adaptación de la respuesta inmune materna a los antígenos paternos extraños presentes en las células del trofoblasto placentario. En este sentido, la respuesta de la gestante a la placenta se vuelve sistémica y compromete así todos los órganos de la mujer, entre los cuales el endotelio es el principal (1).

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan una problemática que durante años se ha manifestado como una de las

primeras causas de morbilidad materna y perinatal, pues afectan aproximadamente a 15% de todos los embarazos, siendo responsables de un 18 % de todas las muertes maternas a nivel mundial. Los procesos hipertensivos constituyen la complicación médica más frecuente durante el embarazo, que afecta entre el 10 y 20 % de todas las gestaciones (2).

La preeclampsia, es un trastorno hipertensivo y multisistémico, específico del embarazo, con gran heterogeneidad en su evolución, conocida como la enfermedad de las teorías con relación a sus causas y fisiopatología. Es una enfermedad producida por un daño endotelial, que cursa con sensibilidad aumentada a las sustancias presoras circulantes y se acompaña de isquemia, necrosis y trastornos de la coagulación (1-4).

Tradicionalmente se ha definido la preeclampsia como la concurrencia de hipertensión arterial, proteinuria y edema. La hipertensión arterial en el embarazo está definida por 140/90 o más, o 30 mmHg por encima de la sistólica, o 15 mmHg por encima de la diastólica basal, después de las 20 semanas de embarazo y con preferencia en el tercer trimestre, durante el parto y en el puerperio durante las primeras seis semanas. Las cifras deben constatarse al menos en dos ocasiones en un período de 6 horas. Este es el elemento diagnóstico más importante en la entidad para hacer el diagnóstico en cualquiera de sus formas de presentación. En algunas ocasiones solamente aparece una hipertensión importante y ya se puede hacer el diagnóstico (4,5).

La proteinuria mayor de 300 mg en 24 horas tradicionalmente se ha usado para el diagnóstico de esta enfermedad, sin embargo,

su presencia pudiera estar en relación con enfermedades renales y en ocasiones ser un signo tardío en el curso de la preeclampsia (4). El edema en cara y manos ha sido usado en el diagnóstico de la preeclampsia como un tercer elemento que acompaña a los descritos anteriormente, aunque en la actualidad cobra menos valor diagnóstico ya que está ausente en el 40 % de las pacientes con preeclampsia (4-8).

Esta patología corresponde a un proceso por medio del cual una lesión en la placenta, tal como la hipoxia, permite mayor cantidad de material fetal dentro de la circulación materna, lo que conlleva a una respuesta inmune y a daños endoteliales, donde la activación inmunológica local (mediatizada principalmente por citoquinas y la anormal generación local de lípidos oxidados que transmitirían el estrés oxidativo a nivel generalizado) genera la implantación anormal placentaria. Estos cambios inducen la agregación plaquetaria, disfunción endotelial e hipertensión arterial (1, 9-12).

En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas en la gestante, puesto que en la inmunopatogenia se considera un proceso inflamatorio crónico de bajo grado con importante disfunción endotelial. La hiperactivación inmunológica que se acompaña de la generación de radicales libres y por tanto de estrés oxidativo, genera un fenómeno de vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación anormal de la coagulación (1, 8-12).

La preeclampsia es una enfermedad muy compleja, en la cual la manifestación individual de la enfermedad depende de la interacción entre varios genes maternos con el genotipo fetal y con factores medioambientales. La causa sigue siendo

desconocida y se asocia a problemas de salud importantes, existiendo muchos retos para la predicción, prevención y tratamiento al no tener la posibilidad de diagnosticarla de forma precoz mediante una sola prueba provoca la aparición de complicaciones maternas y fetales y un aumento en la morbilidad y mortalidad perinatal. Esta investigación tiene como objetivo caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico e inmunológico a las pacientes con preeclampsia.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, en las gestantes diagnosticadas con preeclampsia en el Municipio de Santa Clara, que acuden al Hospital Ginecobstétrico “Mariana Grajales” de la provincia de Villa Clara entre enero del 2019 a diciembre del 2021.

Criterios de Inclusión: todas las gestantes del área de salud en las cuáles se haya diagnosticado preeclampsia e ingresadas en la sala de Cuidados Especiales Perinatales y que deseen participar en la investigación luego de firmar un consentimiento informado.

Criterios de Exclusión: gestantes que no deseen participar en la investigación, aquellas en las que se constató en la muestra tomada de sangre la presencia de suero icterico, turbidez, lipemia y hemólisis, así como aquellas pacientes a las que se les hizo el diagnóstico de preeclampsia en el parto o durante el puerperio.

El universo estuvo constituido por gestantes diagnosticadas con preeclampsia que fueron atendidas en la sala de cuidados perinatales de la Unidad referida. La muestra la formaron 143 gestantes con diagnóstico de preeclampsia, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Se analizaron variables cualitativas y cuantitativas:

- La edad se dividió en tres grupos: hasta 19 años, de 20 a 34 años y de 35 años y más.
- El nivel de escolaridad se definió hasta el nivel alcanzado: nivel medio, medio superior, técnico medio y superior.
- La ocupación se agrupó en pacientes: ama de casa, estudiante y trabajadora.
- Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet (kg/m^2): es el peso de una persona en kg dividido por el cuadrado de la estatura en metros.
- Se utilizó la clasificación internacional de obesidad para un adulto según la propuesta realizada por la OMS: Normopeso: de 18.5 y hasta 24.9 kg/m^2 ; Sobrepeso: de 25 y hasta 29.9 kg/m^2 . Obesidad clase I: de 30 a 34.9 kg/m^2 ; Obesidad clase II: de 35 a 39.9 kg/m^2 ; Obesidad clase III: 40 kg/m^2 y más.
- La paridad se agrupó en: Nulípara: la que nunca ha parido; Multipara, aquella con 1 a 4 hijos; Gran Multipara: la que ha parido 5 hijos o más.
- Se tuvieron en cuenta los antecedentes patológicos personales como: hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, nefropatías, neuropatías, antecedentes de preeclampsia en embarazos anteriores y dislipidemias.
- La edad gestacional se agrupó en: hasta 33.6 semanas, de 34.0 a 36.6 semanas y de 37 semanas y más.
- El tipo de parto se clasificó en: Eutócico, parto que se produce por vía transvaginal y sin instrumentaciones; Distócico, parto que se realiza por vía transvaginal y que requiere de instrumentaciones o aquel que se realiza la extracción del feto mediante laparotomía seguido de histerotomía.

- El peso del recién nacido se agrupó en: Bajo peso: aquel que pesó menos de 2500g al momento del parto y Normopeso: aquel cuyo peso fue de 2500 g y más.

Para la realización de los estudios se extrajo una muestra de sangre a estas pacientes para determinar los niveles séricos de las variables inmunológicas: proteínas del Complemento C3 y C4; Cuantificación de Inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA; y se cuantifico Proteínas de fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR). Se midió además la Proteinuria en 24 horas.

La cuantificación de las IgM, IgG e IgA y de las proteínas C3 y C4 del complemento, se efectuó a partir de suero en el analizador de química clínica Hitachi del Laboratorio Clínico con reactivos de calidad analítica. En la determinación de los cinco parámetros se utilizó un método turbidimétrico cuantitativo que tiene como principio la aglutinación que ocurre cuando se mezcla el antisuero con las muestras que contienen la proteína objeto de estudio. La aglutinación causa turbiedad cuya absorbancia es directamente proporcional a la concentración de dicho parámetro. Como control se empleó el reactivo IMT CONTROL específico para tales determinaciones.

Las pacientes que constituyeron la muestra se les identificaron los riesgos, se clasificó según su evolución y clínica por lo establecido por la OMS y se realizó estudio y seguimiento incluyendo estudios hemoquímicos, ultrasonografía Doppler de las arterias uterinas, estudios de la función cardiovascular, la función renal e inmunológica; actualizando las historias clínicas ginecobstétricas.

Los datos obtenidos fueron depositados

en una base de datos en el paquete Microsoft Office Excel 2016 y procesados en el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 19.0 para Windows. A través de las distribuciones de frecuencia obtuvieron las variables cuantitativas y cualitativas. Los resultados en frecuencias absolutas y porcentajes están agrupados en tablas y gráficos estadísticos y se agruparon según la frecuencia de los diferentes atributos de cada variable, se expresaron mediante valores absolutos, porcentajes y también se aplicó la media.

RESULTADOS

En las variables de edad y escolaridad, se registra que el 54% de las pacientes poseen nivel de estudio superior, mientras que el 16% lo tienen de nivel medio; los 43 casos restantes (30%) poseen certificación de nivel medio superior y técnico medio. Entre las 57 mujeres que corresponden al segmento de 20 a 34 años, el 55,34% tienen nivel medio superior.

Respecto al peso corporal, de 90 gestantes estudiadas, en 40 (27,97 %) los valores de IMC están relacionados con sobrepeso, mientras que 50 (34,97 %) poseen obesidad. En el grupo de 20 a 34 años (22,38%), el 28.67% registra pacientes con obesidad Tipo I.

En cuanto a la paridad según los grupos de edad, se observa mayor incidencia de preeclampsia en las mujeres nulíparas de 20 a 34 años, que conforman el 72,02% de los casos. 134 (93,71%) de los casos eran pacientes nulíparas.

La distribución del tipo de parto muestra incidencia de distócía en 76,92% de los casos. La aplicación de fórceps bajo ocurrió en 5 (4,5%) de los partos distócicos, lo que corresponde al 3,5% de los casos de estudio. 86 pacientes (60,14%) generaron parto pretérmino (**Tabla 1**).

Tabla 1. Edad gestacional al momento del parto y tipo de parto.

		Edad Gestacional (semanas)						Total	%
Hasta 33,6		Entre 34 y 36.6		37 y más					
N	%	N	%	N	%				
Tipo de Parto	Eutócico	2	8,70	14	22,22	17	29,82	33	23,08
	Distócico	21	91,30	49	77,78	40	70,18	110	76,92
	Total	23	100	63	100	57	100	143	100

En la **Tabla 2** se refleja la distribución del peso del recién nacido según la edad gestacional, predominando los nacimientos de bajo peso, 77 casos (53,85%). En el segmento de partos pretérmino, se registraron 55 (38,46%) nacimientos de bajo peso.

En lo que respecta a la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles,

hubo predominancia de pacientes con hipertensión arterial crónica con 34 casos de la muestra. Quince mujeres registraron preeclampsia en embarazos previos; 11 de estas pacientes tenían además diabetes mellitus, 7 presentaban dislipidemia, 4 tenían complicación con enfermedades renales y 4 registraron neuropatías.

Tabla 2. Edad gestacional y peso del recién nacido.

		Edad Gestacional (semanas)						Total	%	
		Hasta 33,6		Entre 34 y 36.6		37 y más				
		N	%	N	%	N	%			
Peso RN	Normopeso	1	4,35	30	47,62	35	61,40	66	46,15	
	Bajo peso	22	95,65	33	52,38	22	38,60	77	53,85	
	Total	23	100	63	100	57	100	143	100	

En la **Tabla 3** se refleja la incidencia de factores de riesgo de preeclampsia, destacándose la nuliparidad 93,71%, el sobrepeso y obesidad 62,93% y la hipertensión crónica 23,78%.

La cuantificación de inmunoglobulinas y proteínas del complemento; proteínas de fase aguda PCR y proteinuria en 24 horas, no tuvieron incidencia significativa.

Tabla 3. Factores de Riesgo para preeclampsia

Factores de Riesgo		N	%
Mayor	enfermedad hipertensiva durante el embarazo previo	15	10,49
	hipertensión crónica	34	23,78
	enfermedad renal crónica	4	2,80
	enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolipídico	3	2,10
	diabetes tipo i o ii	11	7,69
Moderado	nulípara	134	93,71
	edad mayor de 40 años	3	2,10
	periodo intergenésico mayor de 10 años	21	14,69
	sobrepeso y obesidad	90	62,93
	historia familiar de preeclampsia	17	11,89
	embarazo múltiple	2	1,40

DISCUSIÓN

La gestación es un acontecimiento de equilibrio inmune, que desencadena mecanismos que contribuyen a la sobrevivencia del feto, sin embargo, el mismo proceso modifica los patrones endocrinos y metabólicos, las adaptaciones hemodinámicas y cardiovasculares, la respuesta inflamatoria y la regulación del sistema inmune. Los grandes procesos hormonales, metabólicos e inmunológicos que ocurren en la unidad feto-placentaria, están destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto. Cuando ocurre desbalance de estos mecanismos, aparecen desordenes propios del embarazo, como los trastornos hipertensivos de la gestación, que son causa frecuente de parto pretérmino y recién nacidos con bajo peso. La predisposición genética a la preeclampsia es sumamente importante. La existencia de factores predisponentes hace que la reacción hipóxico-inflamatoria local resulte en anormal activación sistémica de varios sistemas biológicos. La preeclampsia es por tanto, una combinación de isquemia placentaria y factores predisponentes maternos (9–12).

El cambio celular del microambiente inmunológico está regulado, entre otros factores, por el estradiol, la progesterona y el sistema inmune. La actividad fagocítica, la activación de las vías del complemento y la función de las células NKs, garantizan la protección local en la interfase materno-fetal, mientras que las respuestas del sistema inmune adaptativo (activación de los linfocitos T y B) generan la condición de tolerancia inmunológica sistémica para evitar el rechazo del feto. El embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso, intervienen múltiples factores que modulan la respuesta innata y adaptativa de la madre.

El desajuste en el patrón de citoquinas se asocia con preeclampsia. Un balance inapropiado de células NK reguladoras y citotóxicas contribuye a desarrollar preeclampsia. Los linfocitos T reguladores modulan la respuesta inmunológica de la madre. Durante el embarazo, el 20% de los linfocitos son células T maternas y alrededor de 1% son T reguladoras, las que están disminuidas en pacientes con preeclampsia. La intolerancia inmunológica entre la unidad feto placentaria y el tejido materno genera desequilibrio angiogénico, estrés oxidativo placentario, liberación de radicales libres del oxígeno, disfunción endotelial y proceso inflamatorio sistémico (9–12).

Durante el primer embarazo se pone en marcha todo este mecanismo inmunológico y surge la preeclampsia. También se desarrolla el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evita que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual (9–11). Mejía (20) muestra un estudio, donde el 78,1 % estaba representado por mujeres menores a los 35 años y el 71.1 eran pacientes nulíparas. Suárez y Gutiérrez (21) en un estudio realizado en el 2018-2019 en nuestro hospital reportaron, que la nuliparidad se encuentra dentro de los tres factores de riesgo más frecuentes de la preeclampsia.

Los factores de riesgo asociados a esta enfermedad han sido registrados en diversas publicaciones (13–16). La variable edad se convierte en un factor de riesgo para preeclampsia-eclampsia cuando se presenta el embarazo en los extremos de la vida reproductiva, la adolescencia y la avanzada edad materna. El subgrupo de edades comprendido entre 20 y 34 años representa el 72 % del total. El promedio de edad fue de 27,52 años. Robles (18) y Tornes

(19) muestran resultados similares a lo que se registra en nuestros hallazgos, donde 53,85% de las pacientes poseen estudios de nivel medio superior, similar a lo reportado por Tornos (19) con incidencia del 50%.

El IMC es un método de evaluación fácil y económico para la categoría de peso: bajo peso, peso saludable, sobrepeso, y obesidad. Este dato es obtenido de la historia clínica individual de la embarazada, que se realiza en la consulta de captación del embarazo por el médico de la familia. Su cálculo permite la clasificación nutricional de la mujer. La variable sobrepeso y obesidad es uno de los factores de riesgo para preeclampsia-eclampsia cuando se presenta en el embarazo y cobra mayor importancia al asociarse a edades de riesgo.

Toda gestante con alguna forma de hipertensión arterial está predispuesta a tener un parto distócico. En el reporte de González Poves (22) la incidencia de cesárea fue 62,9%. Condo-Baque (23) muestra que tanto la nuliparidad como el parto pretérmino y la terminación del embarazo por cesárea fueron elementos predominantes, lo cual coincide con nuestra investigación.

De Jesús García (16) muestra como resultado una media de edad de 28,45 años con desviación estándar de 6,57. También en el estudio realizado por Arriaga-García (17) se reportan resultados similares. Durán Rodríguez (1), Condo-Baque (23) y Blanco (25) obtuvieron resultados similares a los obtenidos en nuestra investigación.

La respuesta del sistema inmune juega un papel clave en la etiopatogenia de esta entidad, ya que existe disfunción endotelial con liberación de citoquinas pro-inflamatorias y fragmentos placentarios a la circulación materna, generando activación endotelial

materna y fetal sistémica. Las citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas, constituyen potentes activadores del endotelio vascular favoreciendo la lesión. La interfase materno-fetal en la preeclampsia produce citoquinas de forma anormal. La producción y los niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias Th1 se hallan elevados en la preeclampsia. La hiperactivación granulocitaria contribuiría a extender la activación inflamatoria y la lesión celular generalizada (1, 9-12).

La isquemia-hipoxia trofoblástica contribuye a aumentar la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias; además, tanto el recuento como los parámetros de activación de granulocitos y monocitos y los reactantes de fase aguda, se encuentran elevados. Los resultados del estudio actual son semejantes a los que se reporta en la literatura nacional e internacional. García-Hermida (24) señala al parto pretérmino como la principal causa de bajo peso al nacer.

Referente a la obesidad, De Jesús-García (16) reporta que el 30% de las pacientes presentan sobrepeso y 37.02% poseen signos de obesidad. Mejía (20) expone que el 55.9% (151 gestantes) presentaron obesidad y de estas pacientes, registraban obesidad. De las cuales, el 77.3% fueron del tipo I, 16% del tipo II y el 6.7% del tipo III.

En el estudio inmunológico cualitativo, las IgG (71,43%) e IgM (56,52%) estaban disminuidas, al igual que C3(68,05%) y C4 (56,94%); mientras que la IgA no registró muchas variaciones. Con relación al compromiso de la inmunidad humoral, se ha reportado en la literatura (9,10) y coinciden con nuestros resultados, la disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas IgG en suero materno, lo cual podría deberse a la proteinuria existente en esta patología.

También se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas IgM y de anticuerpos bloqueadores. La disminución de los factores del complemento C3 y C4 en la preeclampsia, sugiere una activación de estas vías en la fase aguda de la enfermedad que conduce al consumo de estas proteínas, como ocurre en los procesos inflamatorios (9, 10).

Estas alteraciones están en relación a la inmunopatogenia de esta compleja enfermedad, donde se involucran la activación de las barreras celulares y moleculares de la inmunidad innata que causa la inflamación: producción y liberación de citoquinas y quimioquinas por células de la inmunidad innata; fagocitosis; estrés oxidativo; activación de las vías alterna y de las lectinas del complemento con la liberación de Anafilotoxinas, disfunción endotelial; y activación de la inmunidad adaptativa humoral y celular, activación del complemento por vía clásica; todo un complejo proceso que muestra la hiperactividad del sistema inmune con consumo de inmunoglobulinas y complemento (9, 10).

Existe una base genética e inmunológica que genera un estado de hiperactivación inmunitaria que incide en una estimulación del endotelio, mediatizada principalmente por citoquinas y la anormal generación local de lípidos oxidados, que transmiten el estrés oxidativo en forma sistémica. La disfunción endotelial exhibe características proinflamatorias, prooxidantes, proliferativas, procoagulantes y de adhesión vascular. El estrés oxidativo y la inflamación son mecanismos celulares subyacentes para el desarrollo de la disfunción endotelial; puede amplificar las vías de señalización vasculares inflamatorias e incrementar el estrés oxidativo (1,9, 11, 26).

En los valores inmunológicos expuestos por Salazar Torres L. y Ávila (9) se observa IgM, IgG y C4 del complemento, con valores alterados en el grupo de madres con hipertensión en el embarazo, en comparación con el grupo de madres no hipertensa.

En el estudio actual, la proteinuria en 24 horas muestra resultados alterados (altos) en el 85,31 % de los casos, mientras que la PCR se presentan alta en el 70,63 % de las pacientes; lo cual demuestra que esta patología es una enfermedad inflamatoria de bajo grado. Reyna Villasmil y col. (26) en un estudio realizado en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Urquinaona” en Maracaibo, Estado Zulia obtuvo como resultados proteína de 24 horas alteradas en el 71,23 % de los casos mientras que los resultados alterados del PCR se presentaron en el 47,73% de las pacientes. El estudio de Hanssens y col. (27) muestra resultados similares al del presente estudio.

Los problemas que afectan la gestación exigen un abordaje integral y multidisciplinario para garantizar el adecuado cuidado de la salud materna y fetal. Quizás la estrategia más importante para anticiparse a los eventos catastróficos asociados con los trastornos hipertensivos, principalmente con la preeclampsia, sea la observación temprana, estricta, consciente y crítica del equipo de proveedores de salud materna, soportada en el análisis conjunto del laboratorio y la clínica. Es importante incidir y modificar positivamente el riesgo existente antes de que se produzca el embarazo, con el fin de lograr que la concepción ocurra en las mejores condiciones posibles. La identificación temprana de los factores de riesgo, seguida de una atención adecuada, pueden prevenir o modificar los resultados perinatales desfavorables (1, 9, 13,28, 29).

CONCLUSIONES

La preeclampsia está determinada por diversos factores epidemiológicos, inmunológicos y clínicos, que en forma independiente no son concluyente para su diagnóstico, sin embargo, agrupados permiten establecer estrategias para un seguimiento preconcepcional, llegar a un diagnóstico y prevenir así las formas graves y complicaciones del binomio madre-hijo.

Tratar los signos de riesgo en la madre, antes de haber llegado a una condición crítica es el mayor contribuyente para evitar la presencia y las consecuencias ominosas de esta patología hipertensiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Salazar Torres L, Ávila Stagg D, Ávila D, Kachmer S. El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia: ECUASALUD; Guayaquil, Ecuador 2019. (Citado 18 de marzo del 2024) p. 389-406. Disponible en. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200017
- Durán Rodríguez R, Arce García G, Suárez Núñez E, Martínez Alpajón M, Oslé Matos A. Caracterización de pacientes ingresadas en cuidados intensivos por preeclampsia o eclampsia. Rev. Cub Obstet Ginecol. 2020; 46(Citado 18 de marzo del 2024) 4: 503 Disponible en. <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/60>
- Guadarrama Sánchez FR, Batiza Reséndiz VA, Sierra Losada N, Zamora Escudero R. Obstetricia y temas selectos de medicina fetal. El feto como paciente. 1. a ed. Edit. Cuellar- Ayala. España 2020. (Citado 18 de marzo del 2024). Disponible en. [https://www.amazon.com.mx/OBSTETRICIA-SELECTOS-](https://www.amazon.com.mx/OBSTETRICIA-SELECTOS-MEDICINA-MATERO-FETAL-PACIENTE/dp/6079274353)
- Medicina-Materno-Fetal-Paciente/dp/6079274353
- Suarez J.A., Diaz Moya J.: Preeclampsia Eclampsia. En: Caballero López A... [et al.]. Terapia Intensiva. Urgencias hematológicas. Urgencias obstétricas. Tomo 8. Editorial Ciencias Médicas, La Habana; 2020. 3era edición, Cap. 118 pág. 193-221 (Citado 18 de marzo del 2024). Disponible en. <https://instituciones.sld.cu/socuenfhabana/files/2021/02/Terapia-intensiva.-Tomo-8.-Urgencias-hematol-Urgencias-obst.pdf>
- Rigol Ricardo O, Santisteban Alba. SR, Cutié León E, Cabezas Cruz. E, Farnot Cardoso U, Vázquez Cabrera J, (et al). Obstetricia y Ginecología. 3. a ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. (Citado 18 de marzo del 2024) Disponible en. <http://www.ecimed.sld.cu/2023/02/17/obstetricia-y-ginecologia-cuarta-edicion/>
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetricia. Estados Unidos. Mcgraw Hills 25. a ed. 2019. (Citado 18 de marzo del 2024). Disponible en. <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3103>
- Álvarez Ponce VA, Alonso Uría RM. Hipertensión arterial y embarazo. La Habana: Ciencias Médicas; 2013. (Citado 18 de marzo del 2024). Disponible en. <https://campus.paho.org/cuba/?q=node/1303>
- Águila Setién S, Breto García A, Cabezas Cruz E, Delgado Calzado JJ, Santisteban Alba S. Obstetricia y perinatología. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ciencias Médicas; 2012. (Citado 18 de marzo del 2024) Disponible en: <http://www.encimed.sld.cu>
- Salazar Torres L, Ávila Stagg D, Kachmer S, Soto E. Inmunología

- obstétrica y Perinatal: Stress Oxidativo y Preeclampsia. Guayaquil, Ecuador: ECUASALUD; 2019. (Citado 18 de marzo del 2024) p. 422-34. Disponible en. <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-inmunologia-estres-oxidativo-preeclamsia-13012393>
10. Ávila D, Ávila-Stagg F, Salazar Torres L, Morales D. El sistema inmune en la preeclampsia y su relación con el desarrollo del feto. Guayaquil, Ecuador: ECUASALUD S.A; 2021. (Citado 18 de marzo del 2024) p. 79-86. Disponible en. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200017
 11. Ávila D, Ávila-Stagg F, Salazar Torres L, Álvarez M. Stress oxidativo materno y su repercusión sistémica en el embarazo. Guayaquil, Ecuador: ECUASALUD S.A; 2021. (Citado 18 de marzo del 2024) p. 87-91. Disponible en. <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2019/rms195h.pdf>
 12. Reyes-Reyes E, Hernández-Almaguer B de la C, Hernández-Torres R. Placentación anormal como causa de preeclampsia, un enfoque desde la inmunogenética. Rev. Elect. Zoilo E Mar. Vid. 2018; 43(Citado 18 de marzo del 2024) 3. Disponible en. <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1294>
 13. Salazar Torres L, Heredia Ruiz D, Gómez Hernández T, Bécquer Mendoza L, Castillo León M. Factores de riesgo para la preeclampsia y el bajo peso al nacer. Parámetros inmunológicos en recién nacidos bajo peso en madres hipertensas y no hipertensas. Rev. Latín. Perin. 2016; 19(Citado 18 de marzo del 2024) 1. Disponible en. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000898.htm>
 14. Gil González I, Díaz Sánchez Y, Rodríguez López JF, Quincoces Pérez M, Álvarez Toste M. Caracterización clínico-epidemiológica de la morbilidad materna extremadamente grave en Villa Clara (2012). Rev. Cuba Hig Epidemiol. 2014; 52(Citado 18 de marzo del 2024) 3:290-300. Disponible en. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59540>
 15. Bryce Moncloa A, Alegría Valdivia E, Valenzuela Rodríguez E, Larrauri Vigna CA, Urquiaga Calderón J, San Martín San Martín MG. Hipertensión en el embarazo. Rev. Per. Gin. Obstet. 2018; 64(Citado 18 de marzo del 2024) 2:191-6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6576047>
 16. De Jesús-García AD, Jimenez-Báez MV, González-Ortiz DG, Cruz-Toledo PD la, Sandoval-Jurado L, Kuc-Peña LM. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. Rev. Enfer. Inst. Méx. Seg. Soc. 2018; 26(Citado 18 de marzo del 2024) 4:256-62. Disponible en. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85061>
 17. Arriaga-García P, Montes-Martínez V. Prevalencia de las categorías de hipertensión inducida por el embarazo que preceden a la eclampsia. Ginecol Obstet Méx. 2021; 89(Citado 18 de marzo del 2024) 5:364-72. Disponible en. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-904120
 18. Robles RG. Epidemiología de la preeclampsia en una muestra de gestantes de Bogotá (Colombia). Univ Med. 2020 [citado 18 de marzo del 2024]; Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/31201>
 19. Tornos YLF, Vega MMM, Fernández

- AME, Pérez ETM. Prevalencia y caracterización de la preeclampsia. *Rev. Cub. Obstet Ginecol* 2022; 47[citado 18 de marzo del 2024] 3. Disponible en: <http://www.revGINECOBSTERICIA.sld.cu/index.php/gin/article/view/889>
20. Mejía Hinostroza CM, Cámara Reyes AT. Obesidad como factor de riesgo asociado a preeclampsia en el servicio de ginecología y obstetricia en pandemia, en el periodo marzo 2020 a marzo 2021 en el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Lima, Perú: Ricardo Palma; 2022 [citado 18 de marzo del 2024]. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/5334>
 21. Suárez González JA, Gutiérrez Machado M. Indicadores de riesgo aterogénico en la preeclampsia. *CorSalud*. 2021; 13[citado 19 de marzo del 2024] 4:408-13. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php>
 22. González Poves G del P. "Obesidad como factor de riesgo para Preeclampsia en un Hospital Nacional durante el periodo julio–diciembre 2020. 202. Perú. Universidad de los Andes. Tesis para obtener el título de Médico Cirujano. [Citado 19 de marzo del 2024]; Disponible en: <https://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/2701>
 23. Condo-Baque CA, Barreto-Pincay GM, Grace M. MP, Leonardo X. BS, Gabriela L. MR, Alison J. GS. Preeclampsia y eclampsia en pacientes atendidas en el área de emergencia del Hospital Verdi Cevallos Balda julio 2016 - junio del 2017. *Dom Cien*. 2018; 4[citado 19 de marzo del 2024] 3:278-93. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/>
 24. García-Hermida MI, García-Remírez CG, García-Ríos CA. Comportamiento clínico epidemiológico de gestantes adolescentes con hipertensión arterial. *Arch Méd. Camagüey*. 24 de julio de 2020; 24[citado 19 de marzo del 2024] 4:525-37. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_
 25. Blanco E, Marín M, Núñez L, Retamal E, Ossa X, Woolley KE, et al. Adverse pregnancy and perinatal outcomes in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev. Panam Salud Pub*. 2022; 46[citado 19 de marzo del 2024] 21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35509645/>
 26. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev. Obstet. Ginecol. Ven*. 2016; 69[citado 19 de marzo del 2024] 2:97110. Disponible en: <http://ve.scielo.org/scielo.php>
 27. Hanssens S, Salzert M, Vinatier D. Aspectos inmunológicos de la gestación. *EMC - Ginecol-Obstet*. 1 de junio de 2013; 49[citado 19 de marzo del 2024] 2:1-21. Disponible en: <https://www.em-consulte.com/es/article/798283/>
 28. MINSAP R. La Inmunología: vital en el diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. 2022 [citado 19 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/la-inmunologia-vital-en-el-diagnostico-y-tratamientode-multiples-enfermedades/>
 29. Preeclampsia Foundation. Preeclampsia - Signos Y Síntomas Preeclampsia Foundation - Saving mothers and babies from preeclampsia; 2021 [citado 19 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.preeclampsia.org/signos-y-sintomas>

Dirección de las autoras

Dra. Lay Salazar

salazarlay1968@gmail.com

Villa Clara. Cuba

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO PRENATAL DE LA DEXTROTRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS EN ASOCIACIÓN A ESTENOSIS PULMONAR

PRENATAL SONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF LARGE ARTERIES DEXTROTRANSPOSITION IN ASSOCIATION WITH PULMONARY STENOSIS

Dra. Mariana Girón 1
Dra. Alexandra Rivero 2
Dra. Marvina Romero 3

Dra. Armelid Mora 4
Dr. Jeiv Gómez 5
Dr. Carlos Cabrera Lozada 6

Fecha de recepción: mayo 22, 2024
 Fecha de aceptación: Junio 23, 2024

Cómo citar este artículo:

Girón M., Rivero A., Romero M., Mora A., Gomez J., Cabrera C. Diagnóstico ecográfico prenatal de la dextrotransposición de grandes arterias en asociación a estenosis pulmonar. . Rev Latin Perinat (2024) 27: 285- 294

RESUMEN

La dextrotransposición de grandes arterias es una alteración conotruncal que representa 8% de las cardiopatías congénitas y que corresponden a 4 casos por cada 1000 nacidos vivos. Es un trastorno con alto riesgo neonatal de hipertensión pulmonar y falla cardíaca precoz, en caso de no realizarse cirugía correctiva oportuna durante el primer año de vida. Esta patología solo se detecta en la mitad de los casos durante el embarazo, sin embargo, su identificación aumenta al registrar el signo ecográfico “boomerang” o el “I sign”. Se reporta caso de embarazo tratado en la Maternidad “Concepción Palacios”, Caracas, Venezuela, con diagnóstico de dextroposición de grandes arterias, asociada a estenosis pulmonar severa. La identificación ecográfica se realizó en el tercer trimestre de embarazo al observar los marcadores ya referidos, además de un defecto septal amplio. Su comportamiento neonatal se relacionó al de una patología univentricular.

PALABRAS

Dextrotransposición de grandes arterias.

CLAVE:

Estenosis pulmonar. Diagnóstico prenatal

ABSTRACT

Dextrotransposition of the great arteries is a conotruncal alteration that represents 8% of congenital heart diseases and corresponds to 4 cases per 1000 live births. It is a disorder with high neonatal risk of pulmonary hypertension and early heart failure, if timely corrective surgery is not performed during the first year of life. This pathology is only detected in half of the cases during pregnancy, however, its identification increases when recording the ultrasound sign “boomerang” or the “I sign”. A case of pregnancy treated at the “Concepción Palacios” Maternity Hospital, Caracas, Venezuela, with a diagnosis of dextroposition of large arteries, associated with severe pulmonary stenosis, is reported. Ultrasound identification was performed in the third trimester of pregnancy by observing the aforementioned markers, in addition to a large septal defect. His neonatal behavior was related to that of a univentricular pathology.

KEYWORDS: Dextrotransposition of large arteries. Pulmonary stenosis. Prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas afectan al 1% de los nacidos vivos, 90% de los cuales no poseen factores de riesgo clínico-epidemiológicos conocidos (1-15). Cincuenta por ciento de las cardiopatías congénitas requieren tratamiento quirúrgico antes del primer año de vida y son la primera causa de mortalidad infantil asociada a defectos congénitos. Tienen variabilidad del 25-90%, dependiendo de la aneuploidía o síndrome genético asociado (1). Su detección prenatal oportuna, permite mejorar los resultados perinatales al realizar derivación adecuada, manejo multidisciplinario, consejería preconcepcional y efectuar interrupción del embarazo, según lo permita el marco legal del país.

La sistematización de los estudios ecográficos del corazón fetal, hace posible que se identifique con más frecuencia el diagnóstico prenatal de las cardiopatías complejas, sin embargo, la certeza se incrementa al incluir las observaciones establecidas en las Guías Protocolizadas por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), el American Institute of Ultrasound of Medicine (AIUM), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) o el Hospital Clinic de Barcelona, así como la observación de los parámetros más comúnmente utilizados para el despistaje de cardiopatías congénitas estructurales y/o funcionales, registrados en la literatura anglosajona e hispanoamericana (1-15).

La SEGO ha reportado que con los equipos ecográficos disponibles es posible

identificar entre las semanas 11-13 + 6 días el corte de 4 cámaras en el 98% de los fetos, así como los arcos aórtico y ductal en 80-97% de las observaciones (combinando evaluación transabdominal y transvaginal). A las 11 semanas es posible registrar las venas pulmonares y los tractos de salida en 79-97% de los casos. A través del corte de 3 vasos se identifican los 3 vasos-tráquea en 73-97% de los fetos.

La tasa de detección de cardiopatías congénitas complejas que ameritan corrección quirúrgica durante el primer año de vida, varía a nivel global de 30-60% en el primer trimestre a 90-95% en el tercer trimestre, incluyendo patologías conotruncales y del arco aórtico (1-21). La evaluación secuencial de cortes axiales ascendentes en abdomen superior es usualmente requerida, así como la vigilancia de las 4 cámaras (vista apical y/o subcostal), tractos de salida de ventrículos derecho e izquierdo, 3 vasos y 3 vasos tráquea. También se debe añadir el registro de cortes sagitales u oblicuos (1-9).

Sin embargo, pese a este aumento de la tasa de detección de cardiopatías en primer y segundo trimestre, existen factores que retrasan el diagnóstico prenatal hasta el tercer trimestre, tales como el índice de masa corporal, la estática fetal, la aparición tardía de signos ecográficos específicos de una cardiopatía determinada (como las estenosis aórtica y pulmonar) y la variabilidad intra e interobservador en la identificación de estos signos (1-21).

El origen embriológico de la D-TGA viene dado antes de la cuarta semana postconcepción, cuando el tronco arterioso se divide en la aorta y la arteria pulmonar, lo cual sucede gracias al crecimiento caudal de las crestas conotruncales de la espiral,

de modo que en el corazón normal la aorta emerge del ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar del ventrículo derecho (10-14).

El diagnóstico prenatal puede no darse hasta en la mitad de los casos, como sucede en la transposición de las grandes arterias (TGA), patología que se divide en transposición completa (D-TGA) y transposición corregida (L-TGA). Dicha alteración registra predominio en fetos masculinos y representa 5-8% de las cardiopatías congénitas, que corresponde a 2-4 casos por cada 1000 nacidos vivos (1-21).

La TGA se define como una aorta que emerge del ventrículo derecho y una arteria pulmonar que sale del ventrículo izquierdo. La D-TGA se refiere a la posición derecha (dextro) de la arteria aorta, mientras que la L-TGA se refiere a la posición izquierda (levo) de la arteria aorta, con respecto a la arteria pulmonar (10).

En las pacientes con D-TGA, las conexiones atrioventriculares son concordantes, implicando que el atrio derecho se conecta a través de la válvula tricúspide con el ventrículo morfológicamente derecho, y el atrio izquierdo se conecta a través de la válvula mitral con el ventrículo morfológicamente izquierdo, con conexiones ventrículoarteriales discordantes en que la aorta emerge del ventrículo morfológicamente derecho y la arteria pulmonar del ventrículo morfológicamente izquierdo. En la L-TGA, se produce discordancia atrioventricular y ventrículoarterial, es decir el atrio izquierdo conecta con el ventrículo morfológicamente derecho y de éste emerge la aorta, y el atrio derecho conecta con el ventrículo morfológicamente izquierdo y de éste emerge la arteria pulmonar (10).

En el caso de la D-TGA, el tabique crece hacia abajo de forma recta en vez de hacerlo en espiral, por lo que se interrumpe la relación de las conexiones ventrículoarteriales y no se da la discordancia ventrículoarterial, si no que ocasiona que la salida de la aorta y la pulmonar sean paralelas y no se dé el cruce entre la aorta y la pulmonar como en un corazón normal (10-14). La D-TGA se relaciona frecuentemente por este origen embriológico a otras alteraciones, como defectos del septum ventricular y anomalías de válvulas pulmonar y/o aórtica. En ausencia de otras anomalías cardíacas asociadas, se denomina a la TGA como simple, mientras que cuando están presentes se denomina compleja (15).

La estenosis pulmonar congénita es definida como la obstrucción del tracto de salida ventricular derecho por una válvula pulmonar anormal (bicúspide, cuadrícúspide o displásica) o estrechamiento del infundíbulo (anillo fibroso grueso o tejido muscular engrosado), representando 5-8 % de las cardiopatías congénitas. Aunque no parece haber una predisposición en cuanto al sexo, se ha reportado variación estacional inusual con varones afectados que nacen en otoño y mujeres afectadas que nacen en primavera (11, 12).

El origen embriológico de la estenosis pulmonar viene dado por una anomalía en el desarrollo de la parte distal del bulbo cardíaco desde la cual se origina la válvula pulmonar (11, 12). También se afirma que su etiopatogenia viene dada por endocarditis fetal con posible relación con factores genéticos o infeccioso. En el caso del síndrome de transfusión intergemelar se acepta que su origen viene dado por hipertrofia y engrosamiento ventricular, con obstrucción del tracto de salida derecho o

por desequilibrio en el flujo sanguíneo entre gemelos, lo que lleva a un desarrollo anómalo de la válvula pulmonar (11, 12).

Desde el punto de vista fisiológico, la estenosis pulmonar origina obstrucción en la eyección de sangre ventricular derecha, aumentando la presión y la masa ventricular. En la estenosis leve a moderada, el ventrículo puede mantener la salida normal. En la estenosis severa, se observa un patrón circulatorio fetal similar al de la atresia pulmonar (11, 12).

REPORTE DE CASO

Paciente de 32 años, Gesta II, Ces. I (desproporción feto-pélvica), sin antecedentes familiares ni personales de relevancia. Inicio tardío de control prenatal en la semana 24. No se ha realizado ultrasonido morfológico del I y II trimestre, aunque refiere 5 consultas prenatales. Es referida a la Fundación de Cardiología Integral (Fundacardin) en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, Caracas, Venezuela, a las 34 semanas de gestación por sospecha de cardiopatía fetal. La evaluación ecográfica especializada registra diagnóstico de cardiopatía fetal compleja tipo D-TGA, comunicación interventricular amplia y estenosis pulmonar. Se indica seguimiento y reevaluación postnatal refiriendo para resolución obstétrica al Servicio de Medicina Materno Fetal (MMF) de la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP), por no contar con Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. La paciente es evaluada en la Unidad de Ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal con los hallazgos en cortes de abdomen superior y 4 cámaras, vista apical corazón tetracameral en situs solitus, eje cardíaco de 55 grados con índice cardiotorácico de 0.37 para cardiomegalia leve, dando evidencia de defecto del septum ventricular amplio de 17 mm (**Figura 1**).



Figura 1. Corte axial de corazón fetal a nivel de 4 cámaras vista apical revela defecto amplio de tabique ventricular (flecha roja). AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo.

A la evaluación en cortes sagitales se aprecia salida de grandes vasos en paralelo, con arteria aorta emergiendo del ventrículo derecho, con presencia del “boomerang sign”, y arteria pulmonar con diámetro anteroposterior marcadamente disminuido menor a 2 Z-Score emergiendo de ventrículo izquierdo (**Figura 2**).

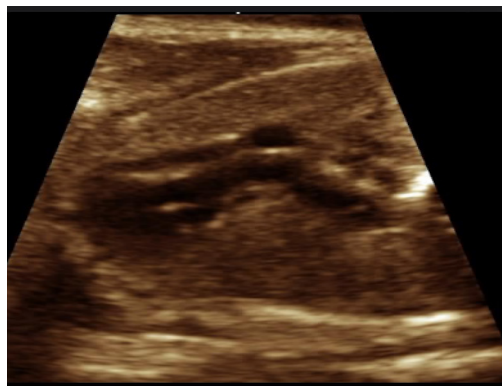


Figura 2. Corte sagital mostrando salida de grandes vasos en paralelo, arteria aorta (Ao), ventrículo derecho (VD), con “boomerang sign” y arteria pulmonar (AP) de ventrículo izquierdo (VI).

Adicionalmente, en vista axial a nivel del corte de los 3 vasos, se aprecia inversión de la relación arteria pulmonar con arteria aorta, con diámetro de arteria pulmonar marcadamente disminuido, de difícil identificación, en relación a TGA asociada a estenosis pulmonar (**Figura 3A**)

Se registra presencia del “I sign” al complementar los hallazgos realizados en modo B con velocimetría Doppler de la onda de velocidad de flujo de la arteria pulmonar, velocidad pico de 160 cm/s (**Figura 3B**), mayor a 2 Z-Score para la edad gestacional. Se evidenció ductus dependencia de la cardiopatía durante la evaluación realizada con Doppler color, No se observaron otras anomalías asociadas en la evaluación en corte de 3 vasos-tráquea, corte bicaval, arco ductal y aórtico, así como la evaluación de cardiometría y funcionalismo cardíaco. No se observaron anomalías extracardíacas asociadas a crecimiento fetal en percentil 50-75. No se observaron alteraciones en el perfil biofísico fetal de Manning, tampoco en el perfil hemodinámico materno fetal Doppler.

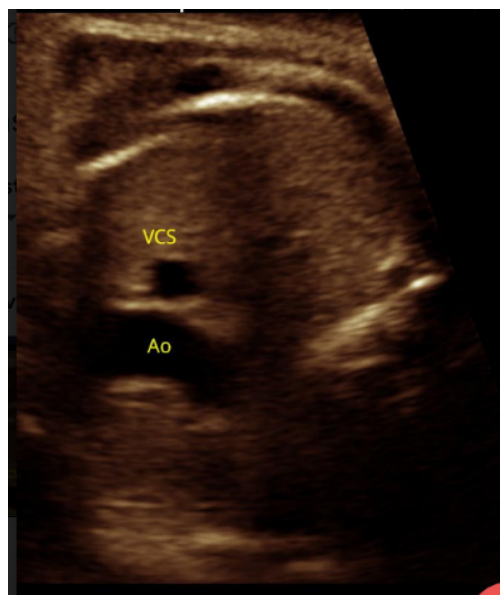
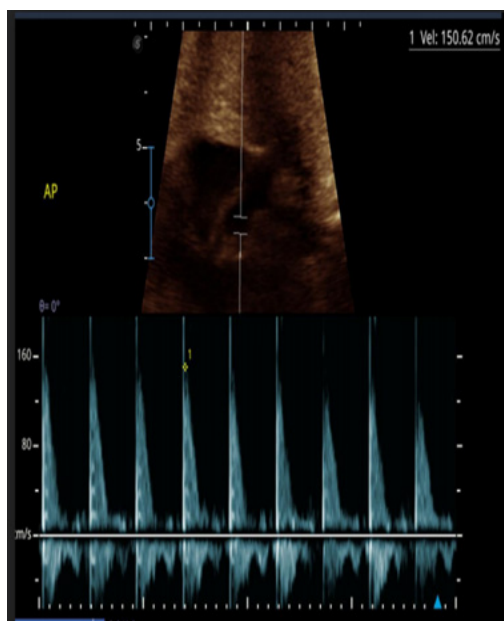


Figura 3A. Corte axial a nivel de 3 vasos, con vena cava superior (VCS), arteria aorta (Ao) y arteria pulmonar (AP) (flecha amarilla), con AP, de difícil visualización, de diámetro anteroposterior marcadamente disminuido en relación a TGA asociada a estenosis pulmonar, con relación AP/Ao invertida, presencia del “I sign”. B. Velocimetría Doppler de la onda de velocidad de flujo de AP con velocidad pico de 150 cm/s, en relación a estenosis pulmonar.



Se concluyó la evaluación del caso por el Servicio de MMF de la MCP, como cardiopatía compleja tipo D-TGA con defecto septal ventricular amplio y estenosis pulmonar severa. La paciente fue evaluada por psiquiatría sin evidenciar trastornos de salud materna relacionados a diagnóstico prenatal o genético e indicaron revaloración postnatal. Se realizó evaluación semanal con perfil biofísico fetal, sin encontrar alteraciones.

A la semana 39 se realizó cesárea segmentaria por desproporción feto-pélvica, sin eventualidades durante el acto operatorio. Se obtuvo neonato vivo masculino Apgar 7 al minuto y 10 a los 5 minutos, peso 3400 grs.,

talla 52 cms. Saturación de oxígeno en 76%, lo que tiene relación a diagnóstico prenatal de cardiopatía compleja cianotizante.

Evolución materna sin complicaciones. Alta médica a las 48 horas de puerperio. El neonato permaneció en cuidados intermedios neonatales para vigilancia, durante dos días. La evaluación en Fundacardin registró ecocardiograma que confirma hallazgo prenatal de D-TGA, comunicación interventricular amplia con fisiología univentricular, foramen oval amplio y ductus arterioso persistente asociado a cambios transicionales.

En vista de evolución sin inestabilidad hemodinámica durante las primeras 48 horas de vida extrauterina, se indicó alta hospitalaria. A los 4 meses de edad, el lactante se encuentra en preparación preoperatoria para resolución quirúrgica por cirugía cardiovascular infantil.

DISCUSIÓN

El diagnóstico fetal de la D-TGA se halla en el 50 % de los casos afectados. Con la ayuda de la correlación de imagen espacio temporal (STIC) y análisis volumétrico basado en ultrasonido (sono-AVC) la tasa de detección ha aumentado hasta el 77 %. El incremento del diagnóstico durante el primer trimestre de la gestación ha crecido hasta 30%, especialmente en centros de tercer nivel de atención materna (15-21).

En el caso reportado, el diagnóstico se realizó en la semana 34. Las anomalías cromosómicas y extracardíacas raramente están presentes en la D-TGA (4-8 %), por lo que permanece la controversia de si está indicado realizar cariotipo fetal (15). Se refiere aumento de ocurrencia en fetos de madres con diabetes mellitus y con uso de

accutano, anfetaminas, ácido retinoico, talidomida, trifluoperazina y y trimetadiona (13).

El diagnóstico fetal de la D-TGA se ha reportado utilizando modo B y Doppler color, logrando la identificación de la discordancia ventrículoarterial y la bifurcación de un gran vaso (arteria pulmonar) del ventrículo posterior (ventrículo izquierdo). Es útil el registro de la emergencia paralela de los grandes vasos y la visualización de dos vasos en vez de 3 vasos en el corte de 3 vasos y 3 vasos-tráquea (10-15). La detección de dos vasos en vez de 3 vasos en el corte de 3 vasos y 3 vasos-tráquea, también se puede encontrar en otras patologías como el tronco arterioso común y el doble tracto de salida del ventrículo derecho (15).

En el caso reportado, que fue una D-TGA compleja, no se pudo visualizar la bifurcación de las ramas de la arteria pulmonar emergiendo del ventrículo izquierdo, marcador también conocido como signo del “baby bird’s beak image”, por su semejanza al pico abierto de un pájaro bebé, dado por la presencia de estenosis pulmonar severa con disminución del diámetro de la arteria pulmonar, lo que sucede con cierta frecuencia en casos de D-TGA. Esta dificultad en el diagnóstico, probablemente sea la causa de porque el diagnóstico prenatal permanece siendo un desafío, especialmente cuando la visión apical del corte de 4 cámaras está normal (15).

El “boomerang sign”, presente en el caso reportado, se refiere a la curvatura reversa (a la derecha) de la aorta que emerge del ventrículo derecho, imitando a un boomerang, contrario a la curvatura de la arteria pulmonar cuando emerge del ventrículo derecho en fetos con corazones normales (a la izquierda) (15). El

“I sign”, presente en el caso reportado, se refiere a la visualización en el corte de 3 vasos y/o 3 vasos-tráquea de la aorta en forma de “I” (15). La utilización de ambos signos, así como STIC y sono-AVC, han demostrado certeza en aumentar la tasa de detección prenatal de D-TGA, además de correlacionar con la disminución de la morbimortalidad perinatal (15-21).

Otros signos, no evidenciados en el presente caso son el “big-eyed frog sign”, descrito en STIC, en el cual la disposición lado a lado de los grandes vasos emergiendo en paralelo, se asemejan a un signo alfabético japonés ficticio, creado por Samrio, denominado “Keroppi” (15). También está la identificación anómala de las conexiones de los tractos de salida por sono-AVC (15).

En el caso descrito, se evidenció la salida paralela de los grandes vasos, así como, el defecto amplio del septum ventricular con comportamiento de fisiología univentricular postnatal en el corte de 4 cámaras. También se registró defecto del septum ventricular, lo cual se presenta entre 25-62% de los casos de D-TGA (10-21). En el corte de 3 vasos, aunque se pudo visualizar la arteria pulmonar, se evidenció con diámetro disminuido, también en relación a estenosis pulmonar con diámetro disminuido menor a -2 Z-Score. La obstrucción de los tractos de salida es más frecuente en el tracto de salida izquierdo y se presenta entre 5-40% de los casos detectados prenatalmente de D-TGA, siendo más frecuente en presencia de defectos del septum ventricular, como se evidenció en el caso reportado (10-21).

En el caso reportado, el defecto del septum ventricular fue amplio con fisiología univentricular postnatal, con estenosis pulmonar severa asociada. Cuando los tractos de salida ventriculares están mal

alineados, se presenta obstrucción de los tractos de salida. Cuando la desviación se presenta posteriormente y hacia la izquierda, se sospecha estenosis subpulmonar. Cuando está hacia la derecha y anterior, se sospecha estenosis subaórtica (15). La velocidad pico de la arteria pulmonar mediante valoración Doppler de la onda de velocidad de flujo, se halla por encima de 2 Z-Score para la edad gestacional, como se evidenció en el caso descrito. Estos signos son de gran utilidad para confirmar la estenosis pulmonar, que en éste caso fue severa, con aumento del riesgo de hipertensión pulmonar y falla cardíaca precoz postnatal en pacientes con D-TGA (10-21).

Otras anomalías relacionadas con la D-TGA no reportadas en el caso descrito, son las anomalías del eje cardíaco (principalmente mesocardia), arritmia fetal tipo bloqueo atrioventricular (en relación a presencia de defectos del septum ventricular), anomalías de la válvula tricúspide, anomalías coronarias, arco aórtico a la derecha y anomalías en las conexiones venosas, bien sean sistémicas o pulmonares (14, 15). Se ha relacionado con crecimiento fetal restringido, incluyendo anomalías del perfil hemodinámico materno fetal Doppler, en 10-15 % de los casos (10-21), y en 3-5 % de los casos con engrosamiento de la translucencia y/o pliegue nuchal, foco ecogénico intracardíaco, así como arteria umbilical única (10-21).

A nivel placentario, especialmente en relación a disminución del volumen cerebral fetal y alteración subsecuente del neurodesarrollo, así como a cambios al Doppler evidenciando reducción de la perfusión aórtica, se ha descrito retardo en la madurez placentaria y malperfusión vascular materna con hipoxia fetal, con impacto sobre el pronóstico perinatal (16-21). En el

caso reportado, no se evidenciaron hallazgos alterados al perfil hemodinámico materno fetal Doppler ni cambios en la evaluación del arco aórtico.

Los neonatos y lactantes con D-TGA, con alto riesgo de hipertensión pulmonar temprana y falla cardíaca, con factores pronósticos de gravedad aumentados en presencia de D-TGA compleja, con anomalías asociadas como los defectos del septum ventricular y la estenosis pulmonar severa, que se evidenciaron en el caso descrito, con presencia de saturación de oxígeno de 76 % y fisiología de corazón univentricular en el período neonatal precoz, tienen sobrevida de 75-90 % con el tratamiento quirúrgico oportuno (10-21), con buena función ventricular postquirúrgica y permaneciendo asintomáticos con el advenimiento de cirugías correctivas con switch arterial, presentándose un 5 % de lesiones coronarias, como principal complicación postoperatoria.

Si bien, en la estenosis pulmonar severa, como la que se registra en éste caso, puede observarse un patrón circulatorio fetal similar al de la atresia pulmonar, en la ocasión actual se presentó un patrón de fisiología univentricular postnatal debido al defecto amplio del septum ventricular. Actualmente, el lactante con 4 meses de vida, se halla en preparación preoperatoria para resolución quirúrgica por cirugía cardiovascular.

CONCLUSIONES

La D-TGA, particularmente en presencia de anomalías asociadas que aumenten el riesgo de resultados perinatales adversos, es una cardiopatía congénita cuyo diagnóstico prenatal oportuno es crítico para un correcto manejo multidisciplinario.

La utilización de signos confiables para

el diagnóstico de D-TGA como el “baby bird’s beak image”, el “boomerang sign” o el “I sign”, así como la identificación de la discordancia ventrículoarterial con salida en paralelo de los grandes vasos, se complementa con el uso de STIC o sono-AVC.

La presencia de 2 vasos en el corte de 3 vasos y 3 vasos-tráquea, puede presentarse en otras cardiopatías conotruncuales como el tronco arterioso común y el doble tracto de salida del ventrículo derecho.

Los esfuerzos orientados a integrar en la práctica rutinaria la identificación de estos signos en la evaluación del corazón fetal durante el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación, conllevará al aumento de la tasa de detección de la D-TGA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carvalho JS, Axt-Fliedner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023; 61(6):788-803. DOI: 10.1002/uog.26224.
2. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan;41(1):102-13. DOI: 10.1002/uog.12342.
3. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva-Costa F, 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.
4. Khalil A, Sotiriadis A, D’Antonio F, Da Silva-Costa F, Odibo A, Prefumo F, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric

- ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024; 63(1):131-147. DOI: 10.1002/uog.27538.
5. Gómez O, Izquierdo N, Nogué N, Masoller N, Bennasar M, Crispi F, et al. Protocolo: Ecocardiografía Fetal. Barcelona, España: Hospital Clínic [Internet]; 2023 [actualizado 24 de julio de 2023; consultado 07 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/Ecocardiografia-fetal.pdf>.
6. Crispi F, Nogué L, Pérez M, Masoller N, Escobar-Díaz MC, Bennasar M, et al. Protocolo: Ecocardiografía Fetal Funcional. Barcelona, España: Hospital Clínic [Internet]; 2024 [actualizado 13 de enero de 2024; consultado 07 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/Ecocardiografia-funcional-fetal.pdf>.
7. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2020; 39(1): E5-E16. doi: 10.1002/jum.15188.
8. Acosta P; Centro de Referencia Perinatal Oriente. Guía de Ecocardiografía Fetal CERPO. Santiago de Chile, Chile: CERPO [Internet]; 2022 [actualizado 11 de febrero de 2014; consultado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cerpo.cl/>.
9. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de la exploración ecográfica del corazón fetal. *Prog. Obstet. Ginecol* [Internet]. 2020 [consultado 07 de agosto de 2024]; 63(6): 365-402. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n6/04%20Guia%20de%20la%20exploracion%20ecografica%20del%20corazon%20fetal.pdf>.
10. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, Malone F. Transposición de grandes arterias. *Fetología. Diagnóstico y manejo del paciente fetal.* Segunda edición. Caracas: Editorial Amolca; 2014. p. 384-88.
11. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, Malone F. Estenosis y atresia pulmonar. *Fetología. Diagnóstico y manejo del paciente fetal.* Segunda edición. Caracas: Editorial Amolca; 2014. p. 384-88.
12. Bieker T. Estenosis aórtica y estenosis pulmonar. En: Droese J, editora. *Ecocardiografía fetal.* Segunda edición. Caracas: Editorial Amolca; 2011. p. 169-83.
13. Shaffer E. Transposición completa y congénitamente corregida de las grandes arterias. En: Droese J, editora. *Ecocardiografía fetal.* Segunda edición. Caracas: Editorial Amolca; 2011. p. 234-55.
14. Guo J, Ling W, Dang T, Guo S, Ma H, Huang Q, et al. Prenatal transposition of great arteries diagnosis and management: a Chinese single-center study. *Front Cardiovasc Med.* 2024; 11(1): 1341005. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1341005.
15. Bravo-Valenzuela NJ, Borges-Peixoto A, Araujo-Júnior E. Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries: an updated review. *Ultrasonography.* 2020; 39(4): 331-9. DOI: 10.14366/usg.20055.
16. Selvanathan T, Mabbott C, Au-Young SH, Seed M, Miller SP, Chau V, et al. Antenatal diagnosis, neonatal brain volumes, and neurodevelopment in transposition of the great arteries. *Dev Med Child Neurol.* 2024; 66(7):882-91. DOI: 10.1111/dmcn.15840.
17. Stancioi-Cismaru AF, Dinu M, Carp-Veliscu A, Grigoras-Capitanescu R, Cosmin-Pana R, Costinel-Sirbu O,

- et al. Live-Birth Incidence of Isolated D-Transposition of Great Arteries-The Shift in Trends Due to Early Diagnosis. *Diagnostics* (Basel). 2024; 14(11): 1185. DOI: 10.3390/diagnostics14111185.
18. De Oliveira-Nieblas C, Bravo-Valenzuela NJ, Araujo-Júnior E, Werner H. Fetal transposition of the great arteries: 3D virtual and physical models from ultrasound datasets. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024; 40(5):1157-1158. DOI: 10.1007/s10554-024-03106-x.
 19. Moray A, Mugaba PM, Joynt C, McBrien A, Eckersley LG, Phillipos E, et al. Predicting High-Risk Fetal Cardiac Disease Anticipated to Need Immediate Postnatal Stabilization and Intervention with Planned Pediatric Cardiac Operating Room Delivery. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13(6): e031184. DOI: 10.1161/JAHA.123.031184.
 20. Juergensen S, Liu J, Xu D, Yili Zhao Y, Moon-Grady AJ, Glenn O, et al. Fetal circulatory physiology and brain development in complex congenital heart disease: A multi-modal imaging study. *Prenat Diagn*. 2024; 44(6-7): 856-64. DOI: 10.1002/pd.6450.
 21. Snoep MC, Nijman M, DeRuiter MC, Bekker MN, Aliasi M, Breur JMPJ, et al. Placenta histology related to flow and oxygenation in fetal congenital heart disease. *Early Hum Dev*. 2024; 195(1): 106079. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2024.106079.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Mariana Girón
marigiron93@gmail.com
Caracas. Venezuela

RESULTADO MATERNO FETAL SATISFACTORIO EN SÍNDROME DE MARFAN

SATISFACTORY MATERNAL FETAL OUTCOME IN MARFAN SYNDROME

Dra. Milfred Utrera 1

Dra. Marvina Romero 2

Dra. Carla Vallejo 3

Dr. Jeiv Gómez 4

Dr. Carlos Cabrera Lozada 5

Fecha de recepción: mayo 29, 2024

Fecha de aceptación: Julio 27, 2024

Cómo citar este artículo:

Utrera M., Romero M., Vallejo C., Gomez J., Cabrera C. Resultado materno fetal satisfactorio en Síndrome de Marfan. Rev Latin Perinat (2024) 27: 295-302

RESUMEN

El síndrome de Marfan es un trastorno genético autosómico dominante que afecta las fibras elásticas del tejido conectivo e incluye órganos y sistemas que contienen en mayor concentración este tipo de tejidos (cardiovascular, esquelético, duramadre, ocular, piel, tegumentos y pulmón). Es ocasionado por mutación del gen que codifica la fibrilina-1 en el cromosoma 15q21. Tiene prevalencia de 1 por 5.000-10.000 nacidos vivos, con afectación similar por sexo. Representa un riesgo incrementado de morbimortalidad materno fetal, debido sobre todo a las complicaciones cardiovasculares que pueden asociarse, especialmente en pacientes con diámetro aórtico > 40 mm. Se reporta caso de gestante con diagnóstico de Síndrome de Marfan desde la infancia, atendida en la Maternidad "Concepción Palacios", en Caracas, con resultado materno fetal satisfactorio durante el control prenatal, atención del parto y puerperio.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Marfan. Complicaciones materno fetales. Diámetro aórtico.

ABSTRACT.

Marfan syndrome is an autosomal dominant genetic disorder that affects the elastic fibers of connective tissue and includes organs and systems with a higher concentration of this type of tissue (cardiovascular, skeletal, dura mater, ocular, skin, integuments and lung). It is caused by a mutation of the gene that encodes fibrillin-1 on chromosome 15q21. It has a prevalence of 1 in 5,000-10,000 live births, with similar involvement by sex. It represents an increased risk of maternal-fetal morbidity and mortality, mainly due to the cardiovascular complications that may be associated, especially in patients with an aortic diameter > 40 mm. A case is reported of a pregnant woman diagnosed with Marfan syndrome since infancy, cared for at the "Concepción Palacios" Maternity Hospital in Caracas, with a satisfactory maternal-fetal outcome during prenatal care, delivery care and the puerperium.

KEYWORDS: Marfan syndrome. Fetal Maternal Complications. Aortic diameter.

Programa de Especialización en Medicina Materno fetal (PMMF)
Maternidad "Concepción Palacios". Universidad Central de Venezuela.

1. Especialista en Obstetricia, Ginecología y Medicina Materno Fetal

2. Especialista en Obstetricia, Ginecología y Medicina Materno Fetal. Coord. Docente PMMF.

3. Especialista en Obstetricia, Ginecología y Medicina Materno Fetal. Docente Asist. PMMF.

4. Ms.C. en Bioética, Especialista en Obstetricia Ginecología y Medicina Materno Fetal. Coordinador de Investigación PMMF.

5 Ph. D., Especialista en Obstetricia Ginecología y Medicina Materno Fetal. Director Fundador Emérito PMMF

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Marfan (SM) es un trastorno genético autosómico dominante que afecta las fibras elásticas del tejido conectivo. Se manifiesta en los órganos y sistemas que la contienen en mayor concentración (cardiovascular, esquelético, duramadre, ocular, piel, tegumentos y pulmón).

Está ocasionado por mutación heterocigota en el gen que codifica la fibrilina-1 (FBN1) en el cromosoma 15q21. Tiene prevalencia de 1 por 5.000-10.000 nacidos vivos, con afectación similar por sexo. En 75% de los casos hay antecedente familiar y en 25% se detectan mutaciones de **novó** (1-5). Se describió por primera vez en 1896, por el pediatra francés Antoine-Bernard Marfan (1-3). En 1955, fue incluido en la clasificación de enfermedades del tejido conectivo (2-13). El conjunto de criterios clínicos que lo identifica se nominó como Nosología de Berlín, que en 1996 se cambió a Nosología de Gante. En 2010 se establecieron los Criterios de Gante modificados, para aumentar el diagnóstico oportuno de la enfermedad (3, 14-20).

Los hallazgos clínicos dependen de la edad, lo que condiciona dificultades en el diagnóstico en niños y jóvenes y algunos son frecuentes en la población general no afectada, como el prolapso de la válvula mitral. Tiene alta penetrancia con variabilidad fenotípica sustancial y además, registra solapamiento importante entre las diferentes enfermedades del colágeno, debido a lo cual requiere análisis genético molecular, sin embargo, como no siempre hay ésta disponibilidad la identificación es imperfecta. No todas las mutaciones del gen de la FBN1 se asocian a esta patología. En el diagnóstico es importante tener en cuenta,

síndromes como el de Sphrintzen-Goldberg, Loeys-Dietz y la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos (2, 3, 13-17).

Los criterios de Gante modificados son la forma ideal de establecer el diagnóstico. En ausencia de historia familiar, las manifestaciones cardiovasculares (disección aórtica o dilatación de la raíz aórtica ≥ 2 Z-Score) y subluxación del cristalino o **ectopia lentis** es suficiente para el diagnóstico. En ausencia de una o ambas, la presencia de la mutación FBN1 clásica y la combinación de hallazgos sistémicos son necesarias para diagnóstico (3-10).

Entre los criterios sistémicos destaca que se le asignan 3 puntos a la presencia de los signos de la muñeca y el pulgar. El signo del pulgar es positivo cuando la falange distal del mismo se extiende al borde cubital de la palma, con o sin ayuda del paciente o examinador para lograr la máxima abducción. El signo de la muñeca es positivo cuando la punta del pulgar cubre enteramente las uñas de los cinco dedos cuando envuelve la muñeca contralateral. Si uno de los dos signos está ausente solo se asigna 1 punto (2, 3, 13-17).

El manejo del SM es multidisciplinario, amerita siempre valoración cardiovascular y oftalmológica, valoración por traumatología si hay alteraciones esqueléticas y tratamiento sintomático para dolores osteoarticulares crónicos relacionados con la hiperlaxitud. El abordaje final es individualizado según los hallazgos en cada paciente. En la gestación y el puerperio el diagnóstico y manejo debe abarcar también todos los órganos y sistemas y establecer la conducta en función del riesgo propio para cada paciente según los hallazgos (20-23).

CASO CLÍNICO

Paciente de 20 años de edad, Gesta II, Aborto I (no estudiado), referida por patología materna de SM al Servicio de Prenatal de la Maternidad “Concepción Palacios”, Caracas, Venezuela. Registra embarazo de 17 semanas más 4 días por fecha de última menstruación. Tiene diagnóstico de soplo cardíaco a los 3 años de edad, con seguimiento irregular hasta los 9 años, cuando acude al Servicio de Cardiología del Hospital de Niños “José Manuel de los Ríos”, donde se realiza diagnóstico de prolapso de válvula mitral grado I y alteraciones fenotípicas, por lo que se recomienda control anual. Además, se solicitó control en el Servicio de Oftalmología del mismo centro asistencial, concluyendo diagnóstico de facodonesis asociada a **ectopia lentis**, sin requerimiento quirúrgico ni uso de lentes. También es referida al Servicio de Genética de dicho centro, donde por los antecedentes familiares, hallazgos cardiovasculares y oftalmológicos, asociados a alteraciones fenotípicas y ortopédicas como escoliosis lumbar y pie plano, concluyen

como diagnóstico definitivo el SM e indican control clínico en su servicio, disposición que la paciente solo cumple durante el primer año posterior al diagnóstico.

Al examen físico, al inicio del control prenatal institucional, se registra talla 172 cm., envergadura 178 cm., peso 46 kg., índice de masa corporal 15,5 kg/m². Presenta signos vitales dentro de límites normales y abdomen globoso a expensas de útero grávido, feto único, FCF 143 lat. x min., dinámica uterina negativa, altura uterina 17 cm. Se evidencia como hallazgo sistémico para SM envergadura mayor a talla, signos de la muñeca y el pulgar positivos, cifoescoliosis toracolumbar y pie plano asociado (**Figura 1**) a diagnóstico de prolapso de válvula mitral grado I con soplo cardíaco en la infancia. Se realiza evaluación con los criterios de Gante modificados obteniendo gradación de 8 puntos, diagnóstico con puntuación sistémica ≥ 7 puntos, historia familiar de SM (madre, 1 tío y 1 primo materno, abuela materna) (2, 3, 13-17). (**Figura 2**)



Figura 1. Talla 172 cm, mayor a envergadura 178cm., hallazgo sistémico positivo para SM, según criterios de Gante modificados.



Fig.2. Signos de muñeca y pulgar positivos, cifoescoliosis, pie plano

Paciente es evaluada con edad gestacional de 20 semanas en el Servicio de Cardiología del Hospital Militar “Carlos Arvelo”, Caracas, Venezuela. Se realiza electrocardiograma y ecocardiograma que concluye evaluación normal, con aorta ascendente de 24 mm, y sugiere continuar control prenatal habitual. Durante el control prenatal se realizó ecografía morfológica de II trimestre, ecocardiograma fetal y patrón de crecimiento sin evidenciar alteraciones.

A la edad gestacional de 39 semanas y 1 día, la paciente acude al Servicio de Emergencia de la Maternidad “Concepción Palacios” por presentar contracciones uterinas dolorosas. Se evidencia cuello uterino borrado en 80% y 6 cm de dilatación con membranas ovulares íntegras, cefálica, II plano de Hodge, por lo que se ingresa para conducción de trabajo de parto. Se atiende vía parto vaginal, recién nacido vivo, quién lloró y respiró al nacer, sexo femenino, peso 3000 grs., talla 52 cm., Apgar 9 al primer minuto y 10 puntos a los cinco minutos. Fenotipo normal con evolución neonatal satisfactoria. Madre y neonato egresan 48 hs. posterior al parto con alta médica por evolución clínica satisfactoria sin complicaciones, con evaluación control materna por cardiología y a recién nacido por genética de forma ambulatoria, las cuales se realizan encontrándose dentro de límites normales con recomendación de control anual.

DISCUSIÓN

Los cambios hemodinámicos que ocurren en la gestación asociados al aumento del rendimiento cardíaco requerido pueden conllevar a complicaciones que pueden aumentar la morbilidad materno fetal, por lo que es importante establecer el riesgo individualizado en toda paciente diagnosticada con SM, lo cual amerita un

manejo multidisciplinario y en ocasiones estudios complementarios para establecer el diagnóstico y realizar el abordaje adecuado.

Según la clasificación de riesgo modificado de la OMS para cardiopatías maternas, el SM sin dilatación aórtica, como en el caso reportado, se establece como un riesgo II/III con moderada a grave morbilidad y leve a moderada mortalidad. Es un riesgo IV si está asociado a dilatación aórtica, siendo extremadamente alta la mortalidad materna o morbilidad grave, estando el embarazo contraindicado e indicada su interrupción en caso de que ocurra, en aquellos países o regiones donde el marco legal lo permita (5).

Las complicaciones cardiovasculares son de alto riesgo (4-15), sobre todo para la disección y la rotura aórtica, el cual aumenta con el diámetro de la aorta, 1% en mujeres con diámetros < 40 mm y 10% > 40 mm. La Guía Europea de Cardiología recomienda la cirugía aórtica antes del embarazo con diámetros aórticos > 45mm y entre 40 y 45 mm si existen factores de riesgo (antecedentes familiares de disección aórtica precoz o rápido crecimiento aórtico). En cambio, la Guía de la American College of Cardiology (ACC/AHA) recomienda la cirugía aórtica antes del embarazo en todos los casos con diámetro aórtico > 40 mm. Esto, debido a que el estado circulatorio hipervolémico e hiperdinámico del embarazo, conduce a estrés de la pared arterial y cizallamiento de la capa íntima, junto con cambios histológicos producidos por la acción hormonal, que favorecen la dilatación aórtica y el riesgo de disección aórtica (4-23). En el caso reportado, el diámetro aórtico era de 24 mm sin evidenciarse complicaciones cardiovasculares durante el control prenatal, la atención del parto eutócico simple y el puerperio.

La asociación con estados hipertensivos del embarazo es de 8% y se ha establecido con un riesgo aumentado de neumotórax. La National Marfan Foundation de los Estados Unidos de América, aconseja profilaxis para endocarditis en el embarazo, si bien no es una conducta universalmente aceptada en la literatura anglosajona e hispanoamericana (4-23). Respecto a la incidencia de complicaciones obstétricas el riesgo de parto pretérmino es de 6%, el de crecimiento fetal restringido del 14% y mortalidad neonatal 1%. Se recomienda manejo con consejo genético previo al embarazo, individualizado y estricto control del embarazo (4-13, 20-23). En el caso reportado, no se evidenciaron complicaciones maternas o fetales con resultado perinatal favorable.

En una paciente con SM es ideal la asesoría preconcepcional en función del riesgo establecido según hallazgos cardiovasculares, poseen riesgo aumentado de disección o rotura aórtica, insuficiencia cardíaca y endocarditis. El seguimiento debe ser exhaustivo y con un equipo multidisciplinario en un centro hospitalario de alto nivel. La frecuencia del seguimiento en el embarazo y en el postparto se valorará individualmente según sus características (4-20). En el caso reportado, la paciente no acudió a asesoría preconcepcional y se refirió para atención por cardiología y genética en el postparto.

El control prenatal debe incluir valoración por Cardiología con frecuencia individualizada según hallazgos que incluyan ecocardiografía y resonancia magnética. Debido al riesgo de disección aórtica, se recomienda tratamiento con betabloqueantes durante el embarazo y tras el parto con monitoreo de signos vitales (4-20). En el caso reportado, la evaluación por el Servicio

de Cardiología del Hospital Militar “Carlos Arvelo”, concluyó que no había indicación de uso de betabloqueantes o profilaxis de endocarditis, en vista del bajo riesgo de disección aórtica, con un diámetro de la raíz de la aorta de 24 mm, ausencia de prolapso de válvula mitral u otras alteraciones en la evaluación materna por cardiología durante el embarazo, sin evidenciar alteraciones del monitoreo de signos vitales durante la atención del parto y el puerperio.

Por ser una patología autosómica dominante es importante la asesoría genética debido a 50% de probabilidad de transmitir mutación genética. El diagnóstico prenatal de SM neonatal puede sospecharse por signos ecográficos indirectos, sin embargo, son poco específicos y poco frecuentes, en relación al riesgo de complicaciones maternas durante la gestación (9-23). Puede confirmarse analizando el ADN extraído de células fetales y realizando pruebas genéticas por secuenciación de exones o mapeo de gen si se conoce mutación familiar (24, 25). Cabe destacar, que, en el caso reportado, no se evidenciaron hallazgos de anomalías ultrasonográficas prenatales y el neonato presentó un fenotipo normal con evolución satisfactoria.

Sin embargo, pese a la baja prevalencia del diagnóstico de SM neonatal, en una revisión sistemática de la literatura entre 1981 y 2017 (24, 25) del SM neonatal, se describieron 56 casos donde los hallazgos ultrasonográficos prenatales se evidenciaron en un 34,54 %, de los casos con confirmación genética en 67,27 %. Entre las anomalías ultrasonográficas más frecuentes están la cardiomegalia, dilatación de los grandes vasos y regurgitación mitral y tricúspide, con menor frecuencia fémur y húmero elongados, hernia diafragmática y sospecha de subluxación del cristalino. Entre

los casos diagnosticados postnatalmente de SM neonatal, los hallazgos más frecuentes son la aracnodactilia, dilatación de grandes vasos y regurgitación mitral o tricúspide, prolapso o displasia valvular. La tasa de mortalidad en el SM neonatal es de 61,11 % (24, 25).

Se ha relacionado el SM con aumento del riesgo de anomalías de líquido amniótico y membranas en 1,68 veces y del riesgo de hemorragia postparto en 3,62 veces (22, 23). Es más controvertida la relación del SM, sin evidencia estadísticamente significativa, con el aumento de incidencia de crecimiento fetal restringido, embarazo múltiple, placenta previa y parto pretérmino y disminución de la incidencia de rotura prematura de membranas, diabetes gestacional y preeclampsia (22). En el caso reportado, se evidenció resultado materno fetal satisfactorio sin complicaciones.

La vía de culminación de la gestación dependerá de asociación a complicaciones cardiovasculares. Se sugiere parto natural en mujeres con diámetro aórtico menor de 40 mm y no presenten otros factores de alto riesgo. Entre 40 y 45 mm, parto vía vaginal con anestesia epidural y cesárea si es > 45 mm y cuando existe regurgitación aórtica o falla cardíaca. El seguimiento posparto debe realizarse 6-12 semanas. El pronóstico también dependerá de las complicaciones asociadas, pero con un seguimiento regular y un manejo adecuado, los pacientes presentan una esperanza de vida cercana a la de la población general (10-23). En el caso reportado, se atendió parto eutócico simple sin uso de anestesia epidural, en vista de diámetro aórtico de 24 mm.

Se ha descrito aumento de las tasas de cesárea en centros hospitalarios comunitarios en relación a centros hospitalarios

académicos (55,6 % versus 43,5 %), y aumento de las tasas de parto instrumental en centros académicos en comparación a centros hospitalarios comunitarios (23,6 versus 5,6 %), sin evidenciar diferencias en cuanto al tipo de técnica anestésica o anestésicos utilizados (22). Las dos causas más frecuentes de cesárea en pacientes con SM son la enfermedad de tejido conectivo primaria por sí sola, especialmente en presencia de diámetro aórtico > 40 mm con el consentimiento informado correspondiente, y alteraciones durante trabajo de parto con o sin relación a presentación fetal distócica (10-23). En el caso reportado, se realizó el control prenatal y atención del parto en un centro hospitalario académico del tercer nivel de atención materna, el trabajo de parto eutócico simple se presentó espontáneamente sin complicaciones.

CONCLUSIONES

El SM amerita evaluación multidisciplinaria tanto para diagnóstico como para manejo adecuado. En la gestación, este representa un riesgo incrementado de morbimortalidad materna y fetal debido, a las complicaciones cardiovasculares que pueden asociarse por el estado circulatorio hipervolémico e hiperdinámico del embarazo.

Sin embargo, en las gestantes con diámetro aórtico < a 40 mm y sin establecimiento de disección aórtica, insuficiencia cardíaca o endocarditis, con control prenatal adecuado y cumpliendo seguimiento multidisciplinario, según hallazgos individuales pueden llevar gestación a término e incluso finalizar vía parto natural con evolución materna y neonatal satisfactoria y sin complicaciones. En todo caso, el seguimiento debe continuar posterior al parto para vigilancia adecuada de los cambios producidos en la gestación.

Si bien es infrecuente la presentación del SM neonatal, se realiza el diagnóstico prenatal en aproximadamente un tercio de los casos. Entre los hallazgos ultrasonográficos prenatales, están la cardiomegalia, dilatación de los grandes vasos y regurgitación mitral y tricúspide, con menor frecuencia fémur y húmero elongados, hernia diafragmática y sospecha de subluxación del cristalino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marfan A. Un cas de déformation congénitale des quatres membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'aminincissement. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. 186; 13(1): 200-8.
2. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 62(4):417-26. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R.
3. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.
4. Whelan AR, Ringel ME, Shalhub S, Russo ML. Obstetric considerations for aortopathy in pregnancy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2023; 12(6):526-35. DOI: 10.21037/acs-2023-adw-0164.
5. Coroyannakis C, Tome M, Watt-Coote I, Cauldwell M. Pregnancy following personalised aortic root support in Marfan syndrome. *Obstet Med*. 2023; 16(3):200-2. DOI: 10.1177/1753495X221078447.
6. Raveenthiran S, Harky A. Marfan syndrome, aortic dissection, and pregnancy-the triple combination. *J Card Surg*. 2020; 35(8): 2118. DOI: 10.1111/jocs.14788.
7. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton-Black J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 146(24): e334-e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001106.
8. Goland S, Elkayam U. Pregnancy and Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017; 6(6): 642-53. DOI: 10.21037/acs.2017.10.07.
9. Russo ML, Yetman AT. Further Evidence for the Safety Considerations in Pregnancy of Women With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(9): 880-2. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.010.
10. Pamela ON, Moreno AR, Toledo GM, Montecinos I, Andrea O, Molina PJ. Síndrome de Marfán. *Rev. méd. Chile*. 2006; 134(11): 1455-64. DOI: 10.4067/S0034-98872006001100014.
11. Cabrera-Bueno F, García De Vinuesa PG, Evangelista-Masip A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocyte*. 2011; 46(3):85-8. DOI:10.1016/j.carcor.2011.05.003.
12. Sánchez-Martínez R. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. *Semin. Fund. Esp. Reumatol*. 2011; 12(4):112-22. DOI: 10.1016/j.semreu.2011.09.001
13. García-Pumasunta C, Mayorga-Garcés A, Viteri-Mejía F. Síndrome de Marfan y embarazo gemelar, presentación de un caso: Case report. *Rev. peru. ginecol. obstet*. 2019; 65(3): 345-8. DOI: 10.31403/rpgo.v66i2193.
14. Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de

- Déu, Universitat de Barcelona. Protocolo. Cardiopatía materna y gestación. Barcelona, España: Hospital Clínic [Internet]; 2021 [consultado 05 de julio de 2024]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/cardiopatia-materna-y-gestacion.pdf>
15. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
 16. Villa-Gómez PM, Arróniz-Gutiérrez M. Síndrome de Marfan y embarazo. *Rev. electrón. PortalesMedicos.com* [Internet]. 2021 [consultado 05 de julio de 2024]; 16(9): 478. Disponible en: www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/sindrome-de-marfan-y-embarazo/.
 17. Curry RA, Gelson E, Swan L, Dob D, Babu-Narayan SV, Gatzoulis MA, et al. Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG*. 2014; 121(5): 610-7. DOI: 10.1111/1471-0528.12515.
 18. Iltaf-Satti D, Sharma G, Choi E. Cardio-Obstetrics Approach in Management of Marfan Syndrome During Pregnancy. *JACC Case Rep*. 2023; 27(1):102055. DOI: 10.1016/j.jaccas.2023.102055.
 19. Narula N, Devereux RB, Malonga GP, Hriljac I, Roman MJ. Pregnancy-Related Aortic Complications in Women With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(9): 870-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.034.
 20. Fernández-Campos BA, Silversides CK. Marfan syndrome and pregnancy-related aortic complications: contemporary outcomes from two Spanish Marfan units. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022; 75(7): 542-4. DOI: 10.1016/j.rec.2022.01.003.
 21. Martinelli F, Manfredi J, Pederzoli N, Rambaldini M. Redo surgery for a type A aortic dissection in a pregnant woman with Marfan syndrome: a complex clinical case. *Perfusion*. 2022 May;37(4):429-431. DOI: 10.1177/0267659121999300.
 22. Whelan AR, Thorsen MM, MacCarrick G, Russo ML. Cardiovascular and obstetrical outcomes among delivering patients with Marfan or Loeys-Dietz syndrome: a retrospective analysis by hospital delivery setting. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024 Apr;6(4):101340. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2024.101340.
 23. Baradwan S, Ishahrani MS, Khadawardi K, Tulbah M, Alomar O, Alyousef A, et al. Insights on obstetric outcomes in pregnant individuals with Marfan Syndrome: evidence from the National Inpatient Sample. *Minerva Obstet Gynecol*. 2024 Mar 27. DOI: 10.23736/S2724-606X.23.05425-8.
 24. Wang X, Sun L, Liu XW, Shang JF, He YH. Prenatal diagnosis of Marfan syndrome by fetal echocardiography: A case report and review of cardiovascular manifestations. *Echocardiography*. 2020; 37(2): 359-62. DOI: 10.1111/echo.14577.
 25. Velga-Fernández A, Joigneau-Prieto L, Álvarez T, Ruiz Y, Pérez R, Gámez F, et al. Perinatal diagnosis and management of early-onset Marfan syndrome: case report and systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(14): 2493-2504. DOI: 10.1080/14767058.2018.1552935

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Milfred Utrera
milfredutrera@gmail.com
 Caracas, Venezuela.

DIABETES GESTACIONAL Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES E INSULINA EN LA MADRE E HIJO

GESTATIONAL DIABETES AND ADVERSE EFFECTS OF ORAL HYPOGLYCEMIANTS AND INSULIN IN THE MOTHER AND CHILD

Farm. Aline Matté

Farm. Franciele Machado Duarte

Bioq. Dra. Cristiane Matté

Fecha de recepción: mayo 29, 2024

Fecha de aceptación: Julio 27, 2024

Cómo citar este artículo:

Maté A., Machado F., Matté C. Diabetes gestacional y efectos adversos de los hipoglucemiantes orales e insulina en la madre e hijo. Rev Latin Perinat (2024) 27: 303-326

RESUMEN

La Diabetes Gestacional se caracteriza por cambios en la glucosa en sangre durante el embarazo, sin antecedentes previos de la enfermedad. Según la teoría del origen del desarrollo de la salud y la enfermedad esta patología puede afectar el desarrollo fetal y provocar diabetes mellitus posparto. Se revisaron los efectos adversos de tratamientos hipoglucemiantes sobre el binomio materno-fetal. El uso de fármacos hipoglucemiantes como metformina, glibenclámda e insulina durante el embarazo, pueden provocar efectos adversos en la embarazada, tales como, gastrointestinales, elevación de triglicéridos, aumento de peso, preeclampsia, hipoglucemia y albuminuria. En la descendencia pueden causar: obesidad, presión arterial elevada, parto prematuro, macrosomía, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, malformaciones congénitas e ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por trastornos respiratorios graves. Por tanto, su diagnóstico y tratamiento inmediato asociado al seguimiento multidisciplinario de la gestante, son cruciales para prevenir el daño materno-fetal.

PALABRAS CLAVE:

Diabetes gestacional; Agentes hipoglucemiantes orales; Insulina; Efectos perinatales adversos.

ABSTRACT

Gestational Diabetes is characterized by changes in blood glucose during pregnancy, without a previous history of the disease. According to the theory of the origin of the development of health and disease, this pathology can affect fetal development and cause postpartum diabetes mellitus. The adverse effects of hypoglycemic treatments on the maternal-fetal binomial were reviewed.

The use of hypoglycemic drugs such as metformin, glibenclamide and insulin during pregnancy can cause adverse effects in the pregnant woman, such as gastrointestinal, elevated triglycerides, weight gain, preeclampsia, hypoglycemia and albuminuria. In the offspring they can cause: obesity, high blood pressure, premature birth, macrosomia, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, congenital malformations and admissions to the Neonatal Intensive Care Unit due to severe

respiratory disorders. Therefore, its diagnosis and immediate treatment associated with multidisciplinary monitoring of the pregnant woman are crucial to prevent maternal-fetal damage.

KEYWORDS: Gestational diabetes; Oral hypoglycemic; Insulin; Perinatal adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) fue descrita por primera vez por Bennewitz en 1824, quien informó la presencia de sed intensa, glucosa en la orina y macrosomía fetal en una embarazada. Duncan informó, en 1882, un resultado importante de la DMG: la muerte de mujeres embarazadas y bebés en el período perinatal, concluyendo que la DMG se desarrollaba durante el embarazo (1,2).

El tratamiento de la DMG tiene como objetivo reducir la morbilidad y mortalidad materno-fetal y mejorar la calidad de vida materna posnatal (3). La terapia nutricional, asociada al ejercicio físico es la primera opción de tratamiento no farmacológico, el cual se debe iniciar si después de dos semanas de dieta, los niveles de glucosa en sangre siguen elevados. La evidencia sugiere, que hasta el 30% de las mujeres afectadas requieren medicamentos para mantener el control glicémico. La Sociedad Brasileña de Diabetes (SBD) (4) recomienda que la insulina sea el tratamiento farmacológico de primera elección, ya que tiene eficacia comprobada y no atraviesa la placenta. Los hipoglucemiantes orales pueden utilizarse en monoterapia y combinados con insulina, siendo la metformina y la glibenclamida los más utilizados, ya que poseen un mayor número de estudios sobre su seguridad y eficacia durante el embarazo (3, 5-8).

El tratamiento de la DMG es fundamental para prevenir resultados perjudiciales para el binomio materno-fetal. Sin embargo, su administración puede presentar efectos adversos, provocados por fármacos hipoglucemiantes, como la característica “Cara de Janus”. Con estos antecedentes, se plantea realizar una revisión bibliográfica respecto a los efectos adversos de los hipoglucemiantes orales y la insulina sobre el binomio materno-fetal y con ello, actuar en la prevención y promoción de la salud de las gestantes diabéticas y su descendencia, así como, apoyar a los profesionales de la salud en la prestación de atención médica a las embarazadas con DMG, a través de mecanismos que ayuden a reducir los impactos de la enfermedad en la gestante y su descendencia, contribuyendo a la efectividad del tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico.

Se realizó búsqueda de artículos científicos en las bases de datos Scielo y Pubmed, utilizando los términos: diabetes gestacional; diabetes gestacional y DOHaD; diabetes gestacional y atención farmacéutica; diabetes gestacional e insulina; diabetes gestacional y agentes hipoglucemiantes orales; diabetes gestacional y metformina; diabetes gestacional y glibenclamida; diabetes gestacional e insulina y efectos adversos; diabetes gestacional y metformina y efectos adversos; diabetes gestacional y glibenclamida y efectos adversos, diabetes gestacional y glibenclamida y efectos adversos); diabetes gestacional y agentes hipoglucemiantes orales y efectos adversos; diabetes mellitus tipo 2 e insulina y efectos adversos; diabetes mellitus tipo 2 y metformina y efectos adversos; diabetes mellitus tipo 2 y glibenclamida y efectos adversos, diabetes mellitus tipo 2 y glibenclamida y efectos adversos). Para delimitar el estudio se utilizaron criterios de

inclusión, tales como: artículos de revisión, metanálisis y estudios clínicos controlados, aleatorios, escritos en portugués, inglés o español. Se seleccionaron los artículos que tenían título con alguna correlación al tema de la investigación y se excluyeron los artículos duplicados y aquellos cuyos resúmenes no estaban relacionados con el objetivo de la investigación.

DIABETESMELLITUSGESTACIONAL

La DMG es un trastorno en el que se registra aumento en los niveles de glucosa en sangre detectado durante el embarazo, considerando que la gestante no presentó este cambio en los períodos previos (9). En general, el desarrollo de la DMG se produce a partir de la decimocuarta semana de embarazo. La DMG registra una incidencia creciente a nivel mundial y representa un problema de salud pública, que genera una carga económica para los servicios de gobierno (10, 11).

La prevalencia de DMG observada en estudios de Venezuela es del 2,7% al 3% (12), en Cuba ronda el 5,8% (13) y es superior al 9% en los Estados Unidos de América (10). En Brasil, la prevalencia es de aproximadamente 18%, considerando los criterios indicados por la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes Gestacional (IADPSG) y aceptados por la OMS (4); a nivel mundial varía del 2% al 18%, dependiendo del criterio utilizado (13).

Durante el embarazo, la DMG se encuentra entre las complicaciones que ocurren con más frecuencia (14). La prevalencia de DMG en mujeres con peso ideal es sólo del 0,7%, en las que tienen sobrepeso es del 2,3% y en las obesas es

del 4,8% (14). Un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 es característico de las mujeres con DMG y corresponde a más del 70% de los casos (14). Ante esto, queda claro que el sobrepeso y la obesidad son factores predisponentes al desarrollo de DMG (14).

Es importante resaltar que la prevalencia de DMG puede cambiar según los criterios diagnósticos utilizados (11). En un estudio realizado en Sudáfrica por Adam y Rheeder, 2017 (11), se observó aumento en la prevalencia de DMG cuando el criterio utilizado para el diagnóstico fue el de la IADPSG, que se recomienda como criterio estandarizado para el diagnóstico de DMG en todo el mundo. El principio de esta prueba se basa en la administración de 75 gramos de glucosa disponibles en una solución oral y para cuya gradación se emplean rígidos puntos de corte (10).

La prevalencia promedio global de DMG es del 16,2%, incidencia que ha aumentado sustancialmente. Esta tendencia se debe a cambios en los hábitos de las mujeres, como concebir embarazos a mayor edad, no practicar ejercicio físico y acumular obesidad. Los factores de riesgo de niveles elevados de glucosa en sangre durante el embarazo se recomiendan con fines de diagnóstico (9). **(Tabla 1)**



Tabla 1. Factores de riesgo para hipoglicemia en el embarazo.

Adaptado de (9)

FATORES DE RIESGO PARA HIPERGLICEMIA EN EL EMBARAZO	
Edad (a mayor edad, mayor riesgo)	Sobrepeso/obesidad (IMC $\geq$ 25kg/m2)
Antecedentes familiares portadores de diabetes mellitus (primer grado)	HbA1c $\geq$ 5,7%
Síndrome de ovários poliquísticos	Hipertrigliceridemia
Hipertensión arterial sistêmica	Acantosis negrican
Aterosclerosis	Utilización de medicamentos hipoglicemiantes
DMG	Polihidramnios
Perdida gestacional prévia (dos o mas)	Óbito fetal/neonatal de causa desconocida
Malformación fetal	Macrosomía (recien nacido anterior con peso $\geq$ 4kg)

El mecanismo del desarrollo de la DMG abarca factores genéticos y ambientales (15) y está asociado a los cambios hormonales que se producen durante el embarazo (9). Al inicio de la gestación, la glucosa en sangre se mantiene en niveles normales debido a la capacidad de adaptación del organismo, sin embargo, con el tiempo la resistencia a la insulina aumenta provocando hiperglucemia (15). Debido a diversos cambios metabólicos, se produce aumento del estrés sobre las células α pancreáticas, responsables de la producción de insulina (15). Por lo tanto, considerando el embarazo como un período en el que existe resistencia a la insulina, asociada a una desregulación de los niveles de glucosa en sangre, se generan cambios que dan como resultado la activación de la DMG (9).

Según McIntyre et al., 2019 (15), los defectos en las células α pancreáticas son preexistentes al embarazo, pero se vuelven clínicamente observables durante la gestación debido al desarrollo de resistencia a la insulina. El lactógeno placentario y la hormona del crecimiento placentario son responsables de causar resistencia a la insulina durante

el embarazo. La identificación temprana y el establecimiento de un tratamiento para la DMG, pueden prevenir el desarrollo de complicaciones tanto para la gestante como para el feto a corto, mediano y largo plazo (12). Considerando que la DMG es una enfermedad asintomática, las pruebas de laboratorio son de suma importancia en su identificación temprana (13).

El diagnóstico de DMG se puede realizar mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa en la sangre (OGTT) en ayunas $\geq$ 92 e $\leq$ 125; a los 60 min. $\geq$ 180; a los 120 min. $\geq$ 153 e $\leq$ 199 (16).

La OGTT consiste en la ingestión de una solución oral de glucosa seguida de la determinación de la concentración de glucosa presente en sangre 1 y 2 horas después (16). Se recomienda que la OGTT se realice entre las semanas veinticuatro y vigésimo octava del embarazo (9). Actualmente, la OGTT es considerada la prueba más sensible y específica para el diagnóstico de DMG, representando la identificación del 100% de los casos (9).

La glucemia en ayunas se utiliza como criterio diagnóstico cuando existe disponibilidad técnica parcial y según este criterio es posible identificar sólo el 86% de los casos (9). Los valores de glucosa en sangre en ayunas ≥ 92 y ≤ 125 mg/dL representan un diagnóstico de DMG (9). La prueba de glucemia en ayunas demostró ser sensible y específica en un estudio con pacientes con sobrepeso y obesidad, siendo considerada un método diagnóstico confiable para la DMG durante el primer trimestre del embarazo (17). Según Chiefari et al. 2017 (15), aún no existe una estandarización universal con respecto al diagnóstico de DMG, lo cual dificulta las comparaciones globales.

EFFECTOS TRANSGENERACIONALES DE LA DMG

El concepto central de la teoría DOHaD, también llamada hipótesis de Barker o “fenotipo económico”, sostiene que la exposición de la descendencia a factores ambientales durante el desarrollo, desde la concepción hasta el final del segundo año de vida, tiene una acción similar a la de un programador, aumentando o reduciendo el riesgo de desarrollar patologías a lo largo de la vida (18). La base de la teoría DOHaD se basa en la “memoria celular” que perdura hasta la edad adulta, como resultado de la exposición a ciertos entornos en las primeras etapas de la vida (19). Ante esto, la hipótesis de Barker respecto a la teoría DOHaD, demostró a través de un estudio en Amsterdam que los recién nacidos expuestos al hambre desarrollaron en su edad adulta: enfermedades cardíacas, obesidad, intolerancia a la glucosa y aterosclerosis (18). Según Hardikar et al. 2015 apud Agarwal et al., 2018, (18) los autores demostraron que los efectos que perduraron durante 50 generaciones de ratas desnutridas

fueron: bajo peso al nacer, aumento de grasa corporal, reducción y susceptibilidad muscular y visceral; y que el fenotipo de desnutrición permaneció, incluso después de dos generaciones de exposición a la dieta, lo que puede haber ocurrido debido al hecho de que las modificaciones genéticas mantienen este fenotipo a través de generaciones (18).

De acuerdo con la teoría DOHaD, la DMG tiene repercusiones negativas a corto, mediano y largo plazo, tanto para la gestante como para su descendencia (14). Una embarazada, por ejemplo, puede desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) después del final de la gestación (14). Algunos factores de riesgo para desarrollar DM2 en mujeres con DMG son: glucosa en sangre en ayunas durante el embarazo superior a 100 mg/dL, etnia no blanca, antecedentes maternos de DM2, aumento excesivo de peso durante o después del embarazo, obesidad, dieta alta en grasas, sedentarismo, estilo de vida y uso de insulina durante el embarazo (16). Según Adam y Rhee (11), el riesgo de desarrollar DM2 aumenta un 50% en un período de 10 años. Además, hay un aumento en la tasa de cesáreas y la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiometabólica, responsable de muertes y discapacidades en todo el mundo. Además, las embarazadas con DMG tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia (16).

La exposición fetal a niveles elevados de glucosa, como ocurre en la descendencia de embarazadas con DMG, produce cambios celulares, tisulares y orgánicos tanto en su forma como en su función; Estos cambios pueden provocar un desarrollo deficiente de los órganos y cambios en su crecimiento (18). La descendencia puede desarrollar polihidramnios, macrosomía fetal, mayor riesgo de desarrollar enfermedades

cardiometabólicas, obesidad y DM (11). Según Caughey et al. 2018 (16), también existe riesgo de desarrollar hipoglucemia neonatal, distocia de hombros, traumatismos en el momento del nacimiento, como fracturas y parálisis nerviosas, hiperbilirrubinemia y aparición de mortinatos. Aguilar et al. 2016 (12) añaden el riesgo de parto prematuro, malformaciones fetales, hipocalcemia, insuficiencia respiratoria y policitemia. El desarrollo de niños y adultos obesos también es consecuencia de la DMG, además del desarrollo de algunos tipos de cáncer.

Un estudio (20) realizado con 3000 embarazadas, demostró que la DMG puede provocar un aumento en la talla y el peso de los recién nacidos, que en este estudio estuvo representado por una tasa del 88,9%. Según la hipótesis de Pedersen (21), la macrosomía fetal puede explicarse por el hecho de que la aparición de hiperglucemia materna conduce a un aumento del suministro de glucosa que recibe el feto, lo que conduce al hiperinsulinismo fetal, lo que resulta en una aceleración del anabolismo fetal. El riesgo de macrosomía fetal puede estar asociado con la aparición de traumatismos y asfixia en el momento del nacimiento, un aumento de los nacimientos prematuros y de las cesáreas, así como de los mortinatos.

Según Armengaud et al., 2018 (21), riñón, hígado, páncreas y corazón son los órganos fetales que pueden verse afectados por hiperglucemia en embarazadas, lo que puede conducir, en este último caso, al desarrollo de miocardiopatía fetal en la que se presentan defectos genéticos en la estructura y función del órgano. Corroborando, Aisa et al. (22) demostraron que la descendencia de embarazadas con DMG tuvo aumento de la presión arterial y microalbuminuria y desarrolló disminución en la tasa de filtración

glomerular y en el número de nefronas, factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal a largo plazo. Las embarazadas con DMG, que lograron mantener sus niveles de glucosa en sangre en niveles normales no presentaron resultados de daño renal en su descendencia, en comparación con el grupo control de gestantes sanas. La DMG puede provocar reducción del número de islotes pancreáticos posnatales, así como disminución de la densidad de las células α , lo que puede provocar diabetes en la descendencia en la vida adulta (23). Se pueden observar efectos teratogénicos como una de las consecuencias de la DMG en la descendencia, como defectos cardíacos y del tubo neural (21).

La miocardiopatía hipertrófica es una condición que puede aparecer en descendientes de mujeres con DMG. Se caracteriza por una reducción de la cavidad ventricular, alterando la función sistólica y diastólica, lo que puede resultar en insuficiencia cardíaca y mortalidad. Aproximadamente el 69% de los hijos de embarazadas con DMG se ven afectados, incluso con un control glucémico adecuado. Las complicaciones cardíacas son las principales causas de enfermedad y muerte en recién nacidos de embarazadas con DMG (24). En un estudio (21) realizado con 68 bebés de pacientes con DMG se registró alteración de la hemodinámica y 72 horas después del nacimiento, se observaron variaciones en la frecuencia cardíaca. Los valores elevados de presión arterial, alrededor de 1,75 mmHg por encima de los valores observados en el grupo control, se encuentran entre los efectos resultantes de la DMG en los hijos durante los primeros años de vida y la adolescencia, y pueden conducir al desarrollo de adultos hipertensos en el futuro (25).

Estudios realizados (26) en modelos animales han demostrado que la hiperglucemia materna, por DMG no controlada, genera apoptosis del hipocampo. Además, el desarrollo cerebral de la descendencia puede verse afectado por la DMG, provocando, por ejemplo, trastornos del estado de ánimo, como se evidencia en modelos animales neonatales y adolescentes. La evidencia clínica sugiere que los hijos de mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar varias enfermedades relacionadas con los metales, incluidas la esquizofrenia y el autismo (27). La hiperglucemia en mujeres embarazadas con DMG puede provocar un deterioro cognitivo, que podría expresarse en un coeficiente intelectual aproximadamente 1,36 puntos inferior al normal; también se ha demostrado que el desarrollo psicomotor está afectado (21).

Armengaud (21) refiere que según la Federación Internacional de Diabetes, de los 131 millones de nacimientos que se registran cada año en el mundo, alrededor de 21 millones tienen complicaciones por hiperglucemia durante el embarazo, correspondiendo una tasa superior al 86% a hiperglucemia por DMG. Según Preciado et al. (63) uno de cada cuatro bebés nacidos de mujeres embarazadas con DMG sufre al menos una complicación derivada de la DMG, alrededor del 9,9% de los recién nacidos de estas gestantes desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria y el 12,3% requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Entre los efectos de la DMG en la descendencia, Armengaud et al. 2018 (21), citaron el desarrollo del síndrome metabólico en la adolescencia y el desarrollo de resistencia a la insulina. Los hijos de embarazadas con DMG en la infancia tienen

más probabilidades de desarrollar sobrepeso, con mayor incidencia en los varones. Sin embargo, la información sobre el impacto en la vida adulta de la descendencia de embarazadas con DMG es limitada.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DMG

Las complicaciones del embarazo tienen implicaciones de por vida para la salud de la mujer embarazada y su descendencia; Esto debe tenerse en cuenta en la intervención terapéutica y seguimiento de pacientes con DMG, incluyendo acciones durante el embarazo, seis semanas después del nacimiento y al menos una vez al año, durante toda la vida de la mujer y su descendencia (3, 28). Los principales objetivos del tratamiento de pacientes con DMG son la reducción de la morbilidad perinatal y la morbilidad a corto y largo plazo de las mujeres embarazadas (3). El tratamiento inicial de la DMG es la orientación nutricional encaminada al control metabólico y al adecuado aumento de peso, evitando la aparición de resultados fetales y neonatales desfavorables. Practicar ejercicio físico durante el embarazo, al menos 150 minutos por semana, en ausencia de contraindicaciones obstétricas, es seguro y beneficioso tanto para la gestante como para el feto, y debe ser parte del tratamiento de la DMG (3, 4, 6). Después de dos semanas de dieta, si los niveles de glucemia permanecen elevados (en ayunas ≥ 95 mg/dL y 1 hora posprandial ≥ 140 mg/dL o 2 horas posprandial ≥ 120 mg/dL), se debe iniciar tratamiento farmacológico; Existe evidencia de que hasta el 30% de las gestantes requieren medicación para mantener el control glucémico (4, 5).

Según el Consenso sobre el manejo de la DMG, la insulina es el tratamiento

farmacológico de primera elección para el control de la hiperglucemia, por su probada eficacia y porque no atraviesa la placenta (3, 5). Esto está indicado cuando los cambios en el estilo de vida, la actividad física y la dieta individualizada no son eficaces para

lograr los objetivos de control glucémico en embarazos complicados por DMG (6, 7). Hay varios tipos de insulina disponibles en el mercado y se consideran seguros para las mujeres embarazadas y sus hijos (**Tabla 2**).

Tabla 2 - Tipos de insulina y tiempo de acción

Tiempo de acción	Nombre	Origen	Início de acción	Pico de acción	Duración de acción
Larga duración	Detemir	Análoga	1 – 3 h	6 – 8 h (discreto)	18 – 22 h
Intermedia	NPH*	Humana	2 – 4 h	4 – 10 h	10 – 18 h
Rápida	Regular	Humana	0,5 – 1 h	2 – 3 h	5 – 8 h
Ultrarápida	Asparte	Análoga	5 – 15 min	0,5 – 2 h	3 – 5 h
	Lispro	Análoga	5 – 15 min	0,5 – 2 h	3 – 5 h

NPH*- Protamina Neutra
Fuente: (9)

La insulina más utilizada en el tratamiento de la DMG es la de acción intermedia (NPH) y la de acción rápida (Regular) por estar más fácilmente disponibles, ser menos inmunogénicas y tener eficacia y seguridad comprobadas, además que en su dosificación las dos suelen estar asociadas (3, 4). Es conveniente el uso de análogos de insulina Aspart y Lispro en lugar de insulina regular en embarazadas con hipoglucemia, ya que existe mejor control de la glucemia posprandial con menor aparición de hipoglucemia, además de su uso seguro durante el embarazo (29). Los estudios que comparan lispro e insulina regular, demuestran que lispro proporciona un mejor control metabólico y provoca menos hipoglucemia (29). Los análogos de lispro y aspart se prefieren cuando se necesita insulina de acción corta, debido a sus perfiles farmacológicos superiores, que brindan mayor flexibilidad y conveniencia de dosificación, mejorando la calidad de vida de la embarazada (29).

La insulina Detemir de acción prolongada, está clasificada por ANVISA y la Agencia Federal del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (FDA) como A para uso en el embarazo, debido a un amplio estudio clínico aleatorizado en embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que comparó el uso de las insulinas detemir y NPH, ambas en combinación con insulina aspart. Los resultados mostraron una eficacia similar y un perfil de seguridad similar durante el embarazo (4).

Otro estudio (30) realizado en embarazadas con DM1, comparó el uso de insulina detemir y NPH. Los resultados fetales no fueron diferentes, sin embargo la glucemia en ayunas mejoró con el uso de insulina detemir y no hubo aumento en la frecuencia de hipoglucemia. Los estudios con la administración de insulina glargina

de acción prolongada en embarazadas, no demostraron aumento de malformaciones fetales, toxicidad neonatal específica, macrosomía fetal, hipoglucemia grave y preeclampsia (31). Su uso ha demostrado ser seguro en la DMG, sin embargo, no existen muchos estudios similares, por lo que la FDA no recomienda su uso en embarazadas y ANVISA aconseja su uso, sólo si es clínicamente necesario; La insulina glargina pertenece a la categoría C (4). Al evaluar la literatura disponible, hay poca justificación para el uso de insulina de acción prolongada en embarazadas con bajo riesgo de hipoglucemia (30).

La SBD recomienda que la dosis inicial de insulina sea de 0,5 UI/Kg/día (3, 4). La dosis y el tipo inicial de insulina se estipulan según el automonitoreo de glucemia capilar (3, 32). La insulina de acción prolongada y la intermedia, tienen efecto sobre el control glucémico en el período de ayuno y preprandial, mientras que la insulina rápida y la ultrarrápida lo tienen en el período posprandial (3). Los ajustes deben realizarse individualmente, al menos cada 15 días hasta la semana 30 de gestación y cada 7 días en las semanas posteriores, considerando los niveles de glucosa en sangre. Será necesario dividir la dosis diaria en 2 o 3 aplicaciones, siendo la dosis mayor, antes del desayuno (3). Es importante orientar a la embarazada sobre el mejor momento para cada inyección, ya que la insulina regular debe darse entre 30 y 40 minutos antes de la comida y la insulina aspart y lispro, 15 minutos antes de la comida o al inicio de la comida (3).

El principal factor determinante en pacientes con DMG es el control de la glucemia durante los meses de embarazo. Sin embargo, el 86% de estas pacientes no necesitan tratamiento con insulina durante

el parto, ya que su resistencia disminuye rápidamente después del nacimiento, por lo que se debe suspender la insulina basal y controlar la glucemia en ayunas durante las siguientes 24 a 72 horas. La mayoría de las pacientes alcanzan la normoglucemia en los primeros días posparto (4). Se debe fomentar la lactancia materna, ya que se asocia con la prevención de la DM2 en mujeres con antecedentes de DMG (3). La insulina es el tratamiento adecuado si se produce hiperglucemia durante este período, ya que no se excreta en la leche (4, 28).

Los antidiabéticos orales (ADO) o hipoglucemiantes orales pueden utilizarse en la DMG como monoterapia, cuando el acceso a la insulina es inviable. Se debe tener en cuenta el uso de combinados con insulina, en casos de hiperglucemia grave que requieran altas dosis diarias de >100 UI de insulina, sin respuesta adecuada en el control glucémico (3,6-8). La metformina y la glibenclamida son los ADO más estudiados. Otros ingredientes activos de los hipoglucemiantes orales están contraindicados, ya que no existen estudios ni resultados bien diseñados sobre los efectos nocivos durante el embarazo i su repercusión fetal (3, 4).

La dosis de metformina, que pertenece a la clase de las biguanidas, varía de 500 a 2500 mg/día, tomada con las comidas o inmediatamente después; la biodisponibilidad máxima se alcanza de 2 a 3 horas después de la ingestión y la duración de acción entre 8 y 12 horas, para la formulación regular (3). La absorción de la dosis de liberación prolongada (XR) se retrasa significativamente en comparación con la de liberación inmediata y puede usarse una vez al día (3).

Categoría C: Los estudios de reproducción animal han demostrado un efecto adverso en el feto; o no existen estudios de reproducción animal o estudios controlados en humanos.

2 Categoría C: Los estudios de reproducción animal han demostrado un efecto adverso en el feto; o no existen estudios de reproducción animal o estudios controlados en humanos.

3 Categoría B: los estudios de reproducción en animales no demuestran riesgo para el feto y no existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas; o los estudios de reproducción en animales mostraron efectos adversos, pero los estudios controlados en mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos en el feto.

La metformina está clasificada como B en los Estados Unidos y Brasil, mientras que en el Reino Unido y Australia está clasificada como C (4, 33). Este fármaco cruza la barrera placentaria mediante difusión directa y los estudios han detectado niveles séricos en el feto, comparables a los de la madre (33). Un metanálisis (34) que revisó estudios en los que participaron mujeres con DMG y síndrome de ovario poliquístico tratados con metformina en el primer trimestre del embarazo, no encontró evidencia de que este medicamento esté asociado con un mayor riesgo de defectos congénitos. Las pacientes que usaron metformina debido a un diagnóstico previo al embarazo de ovario poliquístico y continuaron el tratamiento durante la gestación, tuvieron tasas más bajas de aborto espontáneo y menor incidencia de parto prematuro, en comparación con las embarazadas que suspendieron su uso (3).

En el estudio realizado por Tarry-Adkins, et al. 2021, (35), la metformina no presentó diferencias significativas en el riesgo de hipertensión gestacional, ni en el riesgo de

parto prematuro, ni en la edad gestacional al nacer y no hubo cambios en la probabilidad de cesárea. El tratamiento de la DMG con metformina resultó en menor aumento de peso gestacional, alrededor del 17%, lo que constituye un valor clínicamente significativo, así como un control glucémico adecuado en dos tercios de las pacientes, con 14-46%, que requirió tratamiento adicional, generalmente con insulina.

Los estudios que compararon el uso de metformina e insulina en embarazadas con DMG, demostraron que no hubo diferencia significativa en el control glucémico. Hubo menor incidencia de hipoglucemia materna, hipertensión gestacional e inducción del parto, así como menor aumento de peso materno en el grupo tratado con metformina; este grupo también mostró disminución en la hipoglucemia neonatal y los ingresos a la UCI neonatal (36, 37).

La dosis mas utilizada de glibenclamida, que pertenece a la clase de las sulfonilureas, es de 2,5 a 20 mg/día dividida en 24 horas, aunque los estudios farmacocinéticos durante el embarazo indican que pueden ser necesarias dosis diarias de hasta 30 mg para lograr el control glucémico (6). La glibenclamida debe ingerirse, preferiblemente una hora antes de las comidas, ya que los niveles máximos se producen aproximadamente una a dos horas después de la ingestión. Es mas eficaz para la hiperglucemia posprandial que para la hiperglucemia en ayunas (32). La glibenclamida tiene paso placentario, pero hay difusión a través de transportadores que viajan del feto a la madre, reduciendo la exposición fetal (38).

En comparación con la insulina y la metformina, la glibenclamida fue mas eficaz para reducir el riesgo de cesárea

(39). La asociación de glibenclamida con metformina demostró alta tasa de eficacia, con disminución significativa en el uso de insulina (40).

Los estudios sobre glibenclamida revelan cierta inferioridad en eficacia y seguridad respecto a los de metformina e insulina

(37, 39). El SBD sugiere que esta opción terapéutica no debería utilizarse para el tratamiento de la DMG (4). Las Sociedades e instituciones de todo el mundo están incluyendo las OAD como opciones para el tratamiento de la DMG y estableciendo recomendaciones sobre sus indicaciones y aplicabilidad de uso. (**Tabla 3**).

Tabla 3 – Recomendaciones sobre el uso de ADO para el control glucémico en la DMG

Institución	Recomendación
Federación Internacional de Diabetes (IDF)	La metformina y la glibenclamida son alternativas terapéuticas seguras y eficaces. Si hay pocos recursos y dificultad para acceder a la insulina, las desventajas de usar ADO en la DMG son mucho menores que los riesgos de no tratarla.
Asociación Canadiense de Diabetes (CDA)	El uso de ADO debe discutirse con el paciente. La glibenclamida y la metformina se pueden utilizar alternativamente en embarazadas que no cumplen el tratamiento o se niegan a utilizar insulina.
Instituto Nacional de Investigación en Salud (NHS)	La metformina es una alternativa terapéutica segura y eficaz.
Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)	Durante el segundo y tercer trimestre, la metformina y la glibenclamida son alternativas terapéuticas seguras y eficaces y si los cambios en el estilo de vida no son suficientes para lograr el control de la glucemia, se puede iniciar uno de estos ADO como tratamiento de primera línea. Sin embargo, la metformina puede ser una mejor opción terapéutica que la glibenclamida.
Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE)	La glibenclamida es una metformina considerada en la primera línea de tratamiento.
	La metformina es una alternativa para mujeres embarazadas que no cumplen con la administración de insulina o que no tienen acceso a ella. La glibenclamida no debe indicarse como tratamiento farmacológico de primera elección.
Asociación Americana de Diabetes (ADA)	La glibenclamida y la metformina son una alternativa terapéutica. Los ensayos clínicos controlados han demostrado eficacia y seguridad a corto plazo; sin embargo, no hay datos a largo plazo.

Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM)	En embarazadas que no tienen control glucémico adecuado, la metformina es una alternativa farmacológica razonable y segura en monoterapia o combinada con insulina. Existen estudios sobre efectos adversos neonatales con el uso de ADO, más frecuentemente con el uso de glibenclamida. La evidencia del beneficio de un ADO sobre otro sigue siendo limitada.
Sociedad Brasileira de Diabetes (SBD)	La metformina es una alternativa farmacológica segura en monoterapia o combinada con insulina. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo.
Sociedad Internacional de Endocrinología (Endocrine Society)	. La glibenclamida es una alternativa farmacológica cuando no existe control glucémico con dieta y ejercicio, excepto en embarazadas menores de 25 semanas y si la glucosa en ayunas es mayor a 110 mg/dL, en cuyo caso se prefiere el uso de insulina. La metformina se puede utilizar en pacientes que rechazan o no pueden usar glibenclamida e insulina y que no se encuentran en el primer trimestre del embarazo.

Fuentes: (4-8, 41-45)

Efectos adversos del tratamiento farmacológico para la DMG en embarazadas

El tratamiento de la DMG es fundamental para evitar daños maternos y fetales, sin embargo, el uso de fármacos hipoglucemiantes puede provocar varios efectos adversos para la embarazada. El uso de insulina durante la gestación puede provocar hipoglucemia y aumento de peso, lo que se asocia con un mayor riesgo de DM2 posparto y bebés macrosómicos (28, 46). La insulina NPH se asoció con un mayor riesgo de complicaciones hipertensivas, micro y macroalbuminuria e hipoglucemia leve y frecuente (31). Los estudios demuestran que existe correlación entre los niveles de glucosa materna y fetal durante el inicio y el final del embarazo, la hipoglucemia materna significativa se relaciona con la limitación del crecimiento fetal (38). La tasa de incidentes de hipoglucemia diaria fue mayor en embarazadas que recibieron insulina en comparación con aquellas que usaron glibenclamida. La mayoría de los incidentes de hipoglucemia en el grupo de insulina ocurrieron durante la noche, curiosamente, no se observaron episodios de hipoglucemia

en embarazadas con DMG tratadas sólo con dieta (38).

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios, encontro que en comparación con la metformina, las embarazadas que estuvieron expuestas a insulina, tenían riesgo significativamente mayor de preeclampsia, mayor incidencia de inducción del parto e hipoglucemia y mayor aumento de peso gestacional (36). Además, las pacientes que recibieron insulina para tratar la DMG tenían un peso corporal mayor que las embarazadas que usaron glibenclamida (38).

La metformina es bien tolerada durante el embarazo y es poco común la necesidad de reducir la dosis o suspender el medicamento debido a efectos adversos, que cuando se presentan son gastrointestinales e incluyen anorexia transitoria, náuseas, vómitos y heces blandas. Debido a estos efectos, un estudio (47) demostró que el 2% de las embarazadas suspendieron su uso (5, 35). Un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado (40) en el que participaron gestantes con DMG, encontró que la metformina fracasó en el 29% de las pacientes; el 2% debido

a efectos adversos gastrointestinales y el 28% debido a la falta de control glucémico (40). Sin embargo, otros investigadores reportaron fallo en el control glucémico en prácticamente la mitad de las gestantes que utilizaron esta biguanida, quienes requirieron suplementación con insulina; esto suele ser necesario en pacientes obesas y con hiperglucemia en ayunas (47). En la India (28), se identificaron niveles más altos de triglicéridos en ayunas en pacientes que recibieron metformina para el tratamiento de la DMG en comparación con aquellos que usaron glibenclamida. Otro informe relevante, muestra que las mujeres con DMG expuestas a metformina, tuvieron incidencia significativamente mayor de parto prematuro que las pacientes que usaron insulina (48).

Los principales efectos adversos de la glibenclamida son la hipoglucemia y el aumento de peso materno (46). Nachum et al. 2017 (40), encontraron que la glibenclamida fracasó en el 34% de los pacientes con DMG, el 11% por hipoglucemia y el 23% por falta de control glucémico. Los pacientes que no logran el control glucémico con este fármaco son generalmente de mayor edad, con niveles de glucosa en sangre en ayunas, mas elevados y obesos. Se encontró que en comparación con el grupo que usó metformina, las embarazadas expuestas a glibenclamida mostraron un mayor aumento de peso (28).

El grupo de mujeres con DMG tratadas con esta sulfonilurea tuvo mayor número de ingresos hospitalarios por preeclampsia y mayores tasas de obesidad en comparación con el grupo expuesto a insulina. De acuerdo, el riesgo de preeclampsia fue mayor en las mujeres embarazadas que usaron glibenclamida en comparación con las que recibieron insulina. Asociado a esto, el riesgo de parto prematuro fue mayor en

los pacientes tratados con glibenclamida en comparación con el grupo que usó insulina (38). Los niveles de glucosa en sangre en ayunas y los niveles de glucosa posprandial a las dos horas fueron significativamente más altos en las embarazadas que recibieron glibenclamida en comparación con aquellas que usaron insulina (49, 50).

Efectos adversos del tratamiento farmacológico para la DMG en la descendencia

Algunas complicaciones que pueden surgir con el uso de insulina en la DMG son fetos grandes para la edad gestacional, debido a hiperinsulinemia fetal, aumento de la circunferencia abdominal fetal, aumento de la expresión placentaria de lipasa endotelial y reducción de la proteína lipasa. El aumento de la acumulación de grasa fetal puede ser un factor de riesgo de obesidad en la descendencia y otras enfermedades metabólicas en el futuro (51, 52).

Un estudio que comparó el tratamiento de la DMG con insulina NPH y glargina reveló que la ictericia y las malformaciones congénitas eran significativamente mayores en los bebés de madres que recibieron insulina NPH. La insulina glargina tiene el potencial de estimular el crecimiento, lo que puede resultar en un mayor riesgo de macrosomía fetal y recién nacidos grandes para su edad gestacional (31). Sin embargo, los estudios no encontraron estos resultados, lo que demuestra que la insulina glargina es segura en el tratamiento de la DMG (53).

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios encontró que, en comparación con la metformina, los hijos de mujeres embarazadas que estuvieron expuestas a la insulina tuvieron un aumento significativo

de la hipoglucemia neonatal, la macrosomía y el sobrepeso al nacer y una mayor incidencia de ingreso en la UCIN (36). Un análisis retrospectivo observó una mayor incidencia de ingresos a UCIN por dificultad respiratoria grave en las primeras horas de vida de los recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con insulina en comparación con el grupo que no la recibió. La DMG tratada con insulina fue un factor de riesgo independientemente de la edad gestacional y la cesárea (54). Además, los recién nacidos de mujeres embarazadas que recibieron insulina para el tratamiento de la DMG tenían más probabilidades de tener hiperbilirrubinemia en comparación con los nacidos de madres que recibieron glibenclamida (55).

Varios estudios preclínicos (28,52) recientes con roedores han examinado los efectos sobre la salud de la descendencia después de la exposición a la metformina durante el embarazo. Este fármaco puede afectar la salud metabólica de la descendencia a largo plazo, ya que este grupo mostró en ambos sexos, un aumento en el peso corporal y la masa grasa, después de consumir un alto contenido de grasa en la dieta. También se descubrió que en los hijos varones esta exposición alteraba la tolerancia a la glucosa y aumentaba los niveles de glucosa en ayunas. La administración de este medicamento a ratas preñadas afectó negativamente los tejidos reproductivos de las crías, ya que hubo reducciones en el tamaño de los testículos y túbulos seminíferos y en el número de células de Sertoli. En otro estudio (56), la exposición de ratas a metformina desde el día 0 de gestación hasta la lactancia afectó el comportamiento sexual y la cantidad de espermatozoides en las crías masculinas.

La metformina atraviesa fácilmente la placenta y las concentraciones son similares

a las de la circulación materna, lo que genera preocupación sobre el impacto en la salud del recién nacido, así como sobre los efectos a largo plazo (5). Según Tarry-Adkins et al. 2019 (57), los recién nacidos expuestos a metformina en época intrauterina eran significativamente más pequeños que los hijos de madres que recibieron insulina para el tratamiento de la DMG. Sin embargo, los niños expuestos a metformina parecen exhibir un crecimiento posnatal acelerado, lo que resulta en niños más pesados entre los 18 y 24 meses de edad y con un IMC más alto en la infancia media (5 a 9 años) en comparación con los expuestos a la insulina. El hecho de que la metformina atraviese la barrera placentaria es significativo, ya que se asocia con bajo peso al nacer y crecimiento acelerado en la infancia (35). El bajo peso al nacer y el crecimiento posnatal acelerado se asocian con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y DM2 a largo plazo (57).

El seguimiento a largo plazo (58) de los hijos de embarazadas tratadas con metformina o insulina demostró que los niños expuestos a la metformina a los 2 años de edad tuvieron aumento en la circunferencia de la mitad del brazo y en los pliegues cutáneos subescapulares y en la región del bíceps, a los 7 años de edad. Los niños no mostraron diferencia en medidas antropométricas y características metabólicas. A los 9 años de edad, en otra región del país, los niños mostraron mayores medidas de peso, brazo y circunferencia de la cintura, relación cintura/altura en comparación con la exposición a la insulina. Otros estudios (3,59), demostraron que al año de edad, los hijos expuestos a esta biguanida tenían mayor peso corporal y a los 4 años tenían mayor índice de masa corporal y mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad en comparación con el grupo placebo,

demonstrando que la exposición materna a la administración de metformina durante un período crítico del desarrollo fetal puede inducir cambios endocrinos y/o metabólicos a largo plazo.

El seguimiento de niños de 8 años de edad, hijos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico tratados con metformina durante el embarazo, mostró un aumento de la glucosa en ayunas y de la presión arterial sistólica en estos niños, en comparación con aquellos cuyas madres recibieron placebo (60). Es importante destacar que se ha demostrado que la presión arterial sistólica elevada en niños de 5 a 8 años es un predictor de síndrome metabólico en adultos (61). Hay que tener en cuenta que los primeros efectos de la diabetes en el embarazo sobre la obesidad infantil muchas veces no se manifiestan antes de los 6-9 años de edad (49). Teniendo esto en cuenta, se necesitan estudios de seguimiento mas prolongados, para determinar el impacto en el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en descendientes expuestos a metformina por vía intrauterina. Ratas Wistar preñadas recibieron glibenclamida y se analizaron las crías, comprobándose que el tratamiento no afectó negativamente la viabilidad de las crías, ya que todos los fetos estaban vivos, sin embargo, se observaron cambios en algunos parámetros morfológicos externos como el cráneo, tórax y cola, afectando el crecimiento fetal (28).

La incidencia de macrosomía, hipoglucemia neonatal y parto prematuro fue mayor en los hijos de madres tratadas con glibenclamida en comparación con aquellos que usaron metformina o insulina. Un mayor peso al nacer se asoció con el uso de esta sulfonilurea (4, 28, 37). Un estudio realizado en India (28) reportó que el 12,5%

de los recién nacidos de gestantes tratados con glibenclamida presentaron hipoglucemia, mientras que esto no ocurrió con ninguno de los recién nacidos del grupo de metformina. También encontraron que el 22,5% de los recién nacidos en el grupo de glibenclamida requirieron fototerapia, en comparación con el 17,7% en el grupo de metformina.

Es importante resaltar los resultados de una revisión (37) que revela que los hijos de embarazadas tratadas con glibenclamida, tuvieron un peso al nacer aproximadamente 100 gramos mayor, la hipoglucemia fue el doble y la macrosomía fue más del doble que los hijos de gestantes expuestas a la insulina (37). Nuestra evaluación es que estos resultados son relevantes para la práctica clínica. Otro estudio (63) demostró, que los recién nacidos de embarazadas con DMG que recibieron glibenclamida tenían un mayor riesgo de ingreso a la UCIN, dificultad respiratoria, hipoglucemia, lesiones en el parto y eran grandes para su edad gestacional en comparación con aquellos cuyas madres fueron tratadas con insulina.

Aunque los estudios iniciales (38) no detectaron glibenclamida en el suero del cordón umbilical de los hijos de embarazadas tratadas con este fármaco, estudios posteriores que utilizaron técnicas de análisis más modernas, sugieren que sus concentraciones son en promedio el 70% de los niveles maternos. Hasta la fecha, no existen estudios que evalúen los efectos a largo plazo en la descendencia expuesta a glibenclamida intrauterinamente en relación con los resultados metabólicos o el desarrollo neurológico (5, 49).

ATENCIÓN DE SALUD A MUJERES EMBARAZADAS CON DMG

El profesional de la salud juega un papel muy importante en la atención de la gestante con DMG, ya que la falta de información y comprensión de las pautas que debe seguir el paciente constituyen barreras para mejorar la calidad de vida del paciente y del bebé (9). El nivel de conocimiento de las gestantes con DMG sobre la enfermedad, como factores de riesgo y complicaciones materno-fetales, es bajo. Varios autores (65,66) destacan, que las mujeres tienen preocupaciones relacionadas con el embarazo y el parto debido a la búsqueda de información en fuentes poco confiables, sin prestar atención a las informaciones provenientes de los profesionales de la salud. Ante esto, es fundamental que los profesionales de la salud realicen educación en salud para enfatizar la correcta adherencia al tratamiento, así como las complicaciones derivadas de la falta de adherencia. Según Chávez-García et al. 2019 (62), la comunicación eficiente es extremadamente relevante para el éxito de la adherencia terapéutica.

El diagnóstico y tratamiento temprano de la DMG, junto con su manejo adecuado, impacta en la reducción de las complicaciones de esta patología en la descendencia (63). Un manejo incorrecto de la DMG puede provocar un aumento de las tasas de cesáreas, como se observa en el estudio de Chávez-García et al., 2019 (62), lo que corresponde a alrededor del 43,7%. Ante esto, el manejo de los pacientes con DMG se vuelve cada vez más esencial (22).

Considerando que el costo en cuidados de gestantes con DMG es alrededor de 35% más oneroso en el sistema público de salud, cuando se compara con el valor de

los cuidados prestados a gestantes sin DMG (10) y que, las mujeres que desarrollan DMG pueden generar más frecuentemente DM2, es imprescindible que el profesional de la salud realice el seguimiento de estas pacientes no solo durante la gestación, sino también en el período pos-parto. De esta forma, se puede prevenir el desarrollo de problemas cardiovasculares derivados de la DM2 en estas pacientes.

Varios estudios (9,11) muestran que existe mayor riesgo de desarrollar DM2 en parejas de embarazadas con DMG, por lo que es importante resaltar que el 8,3% de las muertes de adultos que ocurren a nivel mundial se deben a la DM. La inversión mundial en salud en el área de DM alcanza a US\$ 21,8 mil millones (9). Estas cifras indican la necesidad de realizar cuidados en salud, más allá de los límites del embarazo, considerando que es necesaria una educación sanitaria basada en la concientización y consecuente modificación de nuestros hábitos. Sólo así será posible vislumbrar la reducción de los riesgos asociados a la DMG en la gestante, su pareja y su descendencia (11). Ante esto, es importante adoptar estrategias que permitan prevenir los riesgos que la DMG representa para las embarazadas, sus hijos y más generaciones, en las etapas de preconcepción, embarazo y posparto (21).

De acuerdo con Aisa et al. 2019 (22), el control glicémico adecuado de la gestante portadora de DMG impacta en su salud y en la del feto, además de prevenir el surgimiento de patologías y garantizar el desarrollo normal del bebé. La hiperglucemia en el embarazo tiene relación lineal con el sobrepeso y la obesidad en la descendencia. Existe clara necesidad de mayor intervención en la fase previa al embarazo, ejerciendo mayor control del peso de las futuras gestantes.

Como las conductas farmacológicas no son exclusivas en el tratamiento de DMG, se hace esencial un abordaje multidisciplinario. En este contexto, las intervenciones en el estilo de vida de la gestante portadora de DMG, como la realización de dieta, ejercicios físicos y monitorización de la glicemia, que si son posibles de ser realizados de manera inicial (16). Se ha demostrado (63) que además de caracterizarse la dieta como principal método de control de la DMG, se debe permitir que las embarazadas con DMG realicen una reeducación nutricional.

La implementación de la dieta a través del control del peso puede evitar niveles anómalos de glucosa en sangre, previniendo la cetosis y un desarrollo fetal inadecuado (16). Caughey et al., 2018 (16), refiere que aunque se desconoce una dieta que pueda resultar en beneficio para la descendencia de embarazadas con DMG, se recomienda que el consumo calórico relacionado con la ingesta de carbohidratos esté entre 33-40%. Las intervenciones nutricionales realizadas en embarazadas con DMG se basan en alimentos con bajo índice glucémico y graso y alto contenido en fibra, mostrando esta última beneficios en relación a las necesidades de insulina (64). Según el estudio realizado por Civantos et al. 2020 (65), el control del peso materno en pacientes obesas mediante tratamiento dietético está directamente relacionado con el bajo peso del recién nacido, previniendo así la aparición de macrosomía fetal y complicaciones al momento del nacimiento. Sin embargo, embarazadas portadoras de DMG con peso pre-gestacional normal y bajo peso durante la gestación, es poco probable que generen recién nacidos macrosómicos, por lo que no se beneficiarían de esta estrategia (65). Ante esto, resulta sumamente relevante, no sólo monitorear los niveles de glucosa en

sangre de embarazadas con DMG y obesidad pregestacional, sino también vigilar el peso de estas pacientes.

Las embarazadas con DMG deben realizar actividades físicas aeróbicas moderadas, como caminar, con el objetivo de obtener beneficios materno-fetales (16). Según Horsch et al. (64), la incapacidad para realizar actividad física se produce por falta de motivación y de tiempo. El profesional de la salud debe actuar como motivador y alentador para las embarazadas con DMG, explicando los beneficios derivados de la actividad física, como la posibilidad de limitar el uso de insulina y el aumento de peso, así como la estabilización del estado de ánimo materno y la reducción de la grasa fetal. Según Aguilar et al. (66) las embarazadas que practican ejercicio moderado en un ambiente acuático, entre otros beneficios, experimentan mejor respiración, así como reducción de los casos de macrosomía fetal.

Se debe realizar seguimiento constante de las embarazadas con DMG para garantizar la eficacia de la terapia (62). Según Horsch et al. 2018 (64), el control de las gestantes con DMG en el período posterior al parto es fundamental. El profesional de la salud puede incentivar a estas pacientes en el póstparto, a emprender el proceso de pérdida de peso como forma de prevenir el desarrollo de DM, ya que existe la posibilidad de reducir la evolución de la DM en 16% por cada kilogramo perdido.

CONSIDERACIONES FINALES

Según la teoría DOHaD, los impactos de la exposición del feto al ambiente intrauterino adverso pueden provocar el desarrollo de enfermedades que tienen repercusión hasta la edad adulta. La DMG es una patología que

genera impactos negativos marcados desde la época fetal, sin embargo, el diagnóstico y tratamiento temprano de esta alteración puede prevenir complicaciones maternas y fetales.

Realizar actividades físicas y reeducación nutricional son medidas efectiva, sin embargo, no son siempre suficientes para el control glucémico, requiriendo en los casos necesarios el tratamiento farmacológico. De esta manera, existe clara necesidad de atención que debe prestarse a este tema por parte del profesional de la salud.

La insulina históricamente ha sido considerada una terapia patrón para el tratamiento de gestantes portadoras de DMG en quienes la terapia no farmacológica resultó ineficaz para el control de la glucemia, ya que ha demostrado eficacia y seguridad (3, 5, 36). Sin embargo, la insulina se presenta con efectos adversos o ganancia de peso materno e hipoglicemia, en el 70% de las pacientes en algún momento durante la gestación (28, 36). Asociado a esto, es importante destacar la necesidad de múltiples inyecciones diarias y rotaciones locales de aplicación para evitar reacciones cutáneas.

Existen lagunas en los efectos a largo plazo en la descendencia de embarazadas expuestas a metformina, por lo que se debe considerar el uso de biguanida en sustitución de la insulina cuando no hay dependencia, dificultad en la autoadministración, necesidad de altas dosis y aumento excesivo de peso con el uso de insulina.

Es importante que el médico explique a la embarazada los efectos adversos del uso de metformina y que la elección del tratamiento se haga en conjunto.

La glibenclamida atraviesa la placenta y aunque hay estudios que demuestran que el flujo de este fármaco se produce hacia la madre a través de transportadores, esta transferencia es variable, ya que está mediada por diferencias genéticas. Por lo tanto, existen preocupaciones con respecto a un mayor riesgo de macrosomía e hipoglucemia neonatal en comparación con la insulina.

Existe falta de información por parte de las embarazadas sobre la DMG y sus complicaciones. Por tanto, es fundamental que los profesionales sanitarios trabajen en la educación para la salud.

Es importante que la gestante siga las pautas del equipo multidisciplinario para mantener la normoglucemia y evitar el desarrollo de daños para ella y su descendencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennewitz HG. De Diabetes Mellitus, síntoma gravidatis. Tesis de doctorado. 1824.
2. Duncan JM. En diabetes puerperal. Trans Obstet Soc Londres 1882.
3. OPS M, Ministerio de Salud, Federación Brasileña de Asociaciones de Ginecología y Obstetricia, Diabetes SBd. Tratamiento de la diabetes mellitus gestacional en Brasil. Brasília, DF: OPS. 2019.
4. Sociedad Brasileira de Diabetes. Directrices de la Sociedad Brasileña de Diabetes 2019-2020. 2019.
5. Comité de Publicaciones SMFM. Declaración SMFM: Tratamiento farmacológico de la diabetes gestacional. Amer. J. Obstet. Gynecol.. 2018;218(5):B2-B4.
6. Comité de Práctica BO. Practice Bull. ACOG No. 190: Gestational

Diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64.

7. American Diabetes Association ADA. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suplemento 1):S137-S43.

8. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suplemento 3:S173-211.

9. OPS, Saúde Md, Obstetricia FBdAdGe, Diabetes SBd. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPS. 2017.

10. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J. Endocr.Res.* 2017;40(9):899-909

11. Adam S, Rheeder P. Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors. *S Afr Med j.* 2017;107(6):523-7.

12. Aguilar M, Araujo de Urdaneta S, Alvarado R, Brajkovich M IE, Camejo M, Colina JL, et al. Manual Venezolano de Diabetes Gestacional. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2016;14(1):56-90.

13. Cruz-Hernández J, Hernández-García P, Lang-Prieto J, Yanes-Quesada M, Iglesias-Marichal I, Márquez-Guillén A. Controversias en el tamizaje y diagnóstico de la diabetes gestacional: la posición de Cuba. *MEDICC rev.* 2016;18(3):35-9.

14. Abreu CV, Santana TO, Mánchola EP, Viamontes AAC. Caracterización clínica de la diabetes gestacional en el Policlínico Ignacio Agramonte durante el período 2011-2015. *AMC.* 2017;21(6):753-63.

15. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers.* 2019;5(1):47.

16. Caughey A, Turrentine M. Boletín de práctica ACOG No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Ginecol.* 2018;131(2):e49-e64.

17. Font-López KC, Marcial-Santiago AR, Becerril-Cabrera JI. Validez de los niveles de glucosa en sangre como ayuda como prueba diagnóstica de diabetes gestacional durante el primer trimestre del embarazo. *Ginecol Obstet Mex.* 2018;86(4):233-8.

18. Agarwal P, Morriseau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Dolinsky VW. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Critical Reviews in Clinical laboratory Sciences.* 2018;55(2):71-101.

19. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 2019;374(1770):20180123.

20. Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa BE, Restrepo-Mesa SL. Factors associated with fetal macrosomia. *Rev Saúde Pública* 2019;53.

21. Armengaud JB, Ma RCW, Siddeek B, Visser GHA, Simeoni U. Offspring of mothers with hyperglycaemia in pregnancy: The short term and long-term impact. What is new? *BMJ Open.* 2018;145:155-66.

22. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Clerici G, Torlone E, Gerli S, et al. A Multidisciplinary Approach to the DOHaD Perspective in the Prevention and Early Recognition of Neonates of GDM Mothers at Risk of Hypertension and Chronic Renal Diseases in Later Life. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(4).

23. Moharerri A, Ghafari S, Gotalipour MJ. Gestational Diabetes Reduces Pancreatic Beta Cells in Rat Offspring. *Int J Morphol*. 2016;34(4):1386-91.
24. Palmieri CR, Simões MA, Silva JC, Santos ADd, Silva MRe, Ferreira B. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Fetuses of Mothers with Gestational Diabetes before Initiating Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(1):9-13.
25. Pathirana MM, Zohra SL, Claire TR, Prabha HA. Cardiovascular risk factors in offspring exposed to gestational diabetes mellitus in utero: systematic review and meta-analysis. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2020.
1. Bennewitz HG. De Diabete Mellito, gravidatis sintoma. Tese de MD. 1824.
2. Duncan JM. No diabetes puerperal. *Trans Obstet Soc Lond* 1882.
3. OPAS M, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Diabetes SBd. Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS. 2019.
4. Soc. Bras. Diabetes, SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.
5. SMFM Publications Committee Ea, pubs smfm org. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(5):B2-B4.
6. Committee on Practice BO. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
7. American Diabetes Association ADA. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137-S43.
8. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 3:S173-211.
9. OPAS, Saúde Md, Obstetrícia FBdAdGe, Diabetes SBd. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS. 2017.
10. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(9):899-909.
11. Adam S, Rheeder P. Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors. *SAMJ, S Afr med j*. 2017;107(6):523-7.
12. Aguilar M, Araujo de Urdaneta S, Alvarado R, Brajkovich M IE, Camejo M, Colina JL, et al. Manual Venezolano de Diabetes Gestacional. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2016;14(1):56-90.
13. Cruz-Hernández J, Hernández-García P, Lang-Prieto J, Yanes-Quesada M, Iglesias-Marichal I, Márquez-Guillén A. Controversies in Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes: Cuba's Position. *MEDICC rev*. 2016;18(3):35-9.
14. Abreu CV, Santana TO, Mánchola EP, Viamontes AAC. Caracterización clínica de la diabetes gestacional en el Policlínico Ignacio Agramonte de 2011-2015. *AMC*. 2017;21(6):753-63.
15. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):47.
16. Caughey A, Turrentine M. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.

17. Font-López KC, Marcial-Santiago AR, Becerril-Cabrera JL. Validez de la glucemia en ayuno como prueba diagnóstica para diabetes gestacional durante el primer trimestre del embarazo. *Ginecol obstet Méx.* 2018;86(4):233-8.
18. Agarwal P, Morriveau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Dolinsky VW. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* 2018;55(2):71-101.
19. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences.* 2019;374(1770):20180123.
20. Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa BE, Restrepo-Mesa SL. Factors associated with fetal macrosomia. *Rev Saúde Pública.* 2019;53.
21. Armengaud JB, Ma RCW, Siddeek B, Visser GHA, Simeoni U. Offspring of mothers with hyperglycaemia in pregnancy: The short term and long-term impact. What is new? *BMJ Open.* 2018;145:155-66.
22. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Clerici G, Torlone E, Gerli S, et al. Renal Consequences of Gestational Diabetes Mellitus in Term Neonates: A Multidisciplinary Approach to the DOHaD Perspective in the Prevention and Early Recognition of Neonates of GDM Mothers at Risk of Hypertension and Chronic Renal Diseases in Later Life. *Journal of clinical medicine.* 2019;8(4).
23. Moharerri A, Ghafari S, Golalipour MJ. Gestational Diabetes Reduces Pancreatic Beta Cells in Rat Offspring. *Int J Morphol.* 2016;34(4):1386-91.
24. Palmieri CR, Simões MA, Silva JC, Santos ADd, Silva MRe, Ferreira B. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Fetuses of Mothers with Gestational Diabetes before Initiating Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(1):9-13.
25. Pathirana MM, Zohra SL, Claire TR, Prabha HA. Cardiovascular risk factors in offspring exposed to gestational diabetes mellitus in utero: systematic review and meta-analysis. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease.* 2020.
26. Ghafari S, Asadi E, Shabani R, Golalipour MJ. Hippocampal Neuronal Apoptosis in Rat Offspring Due to Gestational Diabetes. *Int J Morphol.* 2016;34(1):205-11.
27. Sousa RAL, Torres YS, Figueiredo CP, Passos GF, Clarke JR. Consequences of gestational diabetes to the brain and behavior of the offspring. *An Acad Bras Ciênc.* 2017;90(2):2279-91.
28. Brawerman GM, Dolinsky VW. Therapies for gestational diabetes and their implications for maternal and offspring health: Evidence from human and animal studies. *Pharmacol Res.* 2018;130:52-73.
29. Negrato CA, Montenegro Junior RM, Von Kostrisch LM, Guedes MF, Mattar R, Gomes MB. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(7):405-14.
30. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(10):888-900.
31. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, Teixeira MF, Araujo CA, Vieira L, et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(1):46-51.
32. Mukerji G, Feig DS. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2017;77(16):1723-32.
33. Romero R, Erez O, Huttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo

A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):282-302.

34. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):656-69.

35. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):9240.

36. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2019;2019:9804708.

37. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h102.

38. Kimber-Trojan Z, Marciniak B, Patro-Malysza J, Skorzynska-Dzidusko K, Poniedzialek-Czajkowska E, Mierzynski R, et al. Is glyburide safe in pregnancy? *Curr Pharm Biotechnol.* 2014;15(1):100-12.

39. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015557.

40. Nachum Z, Zafran N, Salim R, Hissin N, Hasanein J, Gam Ze Letova Y, et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes*

Care. 2017;40(3):332-7.

41. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S168-83.

42. Farrar D, Simmonds M, Griffin S, Duarte A, Lawlor DA, Sculpher M, et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(86):1-348.

43. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227-49.

44. IDF Clinical Guidelines Task Force I. Global guideline on pregnancy and diabetes. Brussels: International Diabetes Federation. 2009.

45. National Institute for Health and Care Excellence N. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: NICE. 2015.

46. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2015;38(1):65-78.

47. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, Mi GTI. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-15.

48. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):353-7.

49. Kalra B, Gupta Y, Singla R, Kalra S. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. *N Am J Med Sci.*

2015;7(1):6-12.

50. Ogunyemi D, Jesse M, Davidson M. Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007;13(4):427-8.

51. Arshad R, Karim N, Ara Hasan J. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2014;30(2):240-4.

52. Ruiz-Palacios M, Prieto-Sanchez MT, Ruiz-Alcaraz AJ, Blanco-Carnero JE, Sanchez-Campillo M, Parrilla JJ, et al. Insulin Treatment May Alter Fatty Acid Carriers in Placentas from Gestational Diabetes Subjects. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6).

53. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2011;45(1):9-16.

54. Becquet O, El Khabbaz F, Alberti C, Mohamed D, Blachier A, Biran V, et al. Insulin treatment of gestational diabetes and respiratory outcome in late-preterm and term babies. *Arch Pediatr.* 2016;23(3):261-7.

55. Mathews JE, Biswas B, Samuel P, Jana AK, Muliylil JP, Mathai M. Retrospective cohort study comparing neonatal outcomes of women treated with glyburide or insulin in gestational diabetes: a 5-year experience in a South Indian teaching hospital. *Indian J Med Sci.* 2011;65(11):476-81.

56. Forcato S, Novi D, Costa NO, Borges LI, Goes MLM, Ceravolo GS, et al. In utero and lactational exposure to metformin induces reproductive alterations in male rat offspring. *Reprod Toxicol.* 2017;74:48-58.

57. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(8):e1002848.

58. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000456.

59. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1222-6.

60. Ro TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(7):570-5.

61. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics.* 2007;119(2):237-46.

62. Chávez-García L, Valle-Leal JG, Jiménez-Mapula C, Quintero-Medrano SM, López-Villegas MN. Adherencia terapéutica y control glucémico en pacientes con diabetes gestacional bajo dos esquemas de tratamiento. *Rev méd Chile.* 2019;147(5):574-8.

63. Preciado LML, Domínguez MCP, Morales JLF, Calle KC, Campo MNC, Castro DPC. Perfil clínico de pacientes con diabetes gestacional e incidencia de complicaciones neonatales en un centro de referencia materno-fetal colombiano. *Rev chil obstet ginecol.* 2020;85(3):210-20.

64. Horsch A, Gilbert L, Lanzi S, Gross J, Kayser B, Vial Y, et al. Improving cardiometabolic and mental health in women with gestational diabetes mellitus and their offspring: study protocol for MySweetHeart Trial, a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(2):e020462.

65. Civantos SM, Durán MM, Flández BG, Martell NC, Fernández P CP, Navea CA, et al. Implication of gestational diabetes

treatment on maternal weight gain and low neonatal weight: a large retrospective cohort study. Nutr Hosp. 2020;36(6):1261-6.

66. Aguilar MJC, Rodríguez RB, Sánchez JCG, Sánchez L AML, Baena LG, López C GC. Influencia del programa SWEP (Study Water Exercise Pregnant)

en los resultados perinatales: protocolo de estudio. Nutr Hosp. 2016;33(1):156-61.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Aline Matte

linematte@gmail.com

Rio Grande do Sul. Brasil.

PROGRAMACIÓN EPIGENÉTICA, NUTRICIÓN MATERNA Y DESARROLLO FETAL

EPIGENETIC PROGRAMMING, MATERNAL NUTRITION AND FETAL DEVELOPMENT

Dra. Marianela Rodriguez 1
Dr. Dalton Avila 2
Dr. Fernando Avila Stagg 3

Dr. Ricardo Garcia Cavazos 4
Dr. Samuel Karchmer 5

Fecha de recepción: mayo 29, 2024
Fecha de aceptación: julio 27, 2024

Cómo citar este artículo:

Rodriguez M., Avila D., Avila Stagg F., Garcia Cavazos R., Karchmer S. Programación epigenética, nutrición materna y desarrollo infantil. *Rev Latin Perinat* (2024) 27: 327-336

RESUMEN

Los mecanismos epigenéticos han podido explicar la relación nutricional materna, con la expresión genética y el riesgo de enfermedades inmunes y metabólicas en la descendencia. Este proceso, denominado programación fetal ha impulsado la investigación sobre la vida intrauterina, como factor relacionado al origen fetal de muchas enfermedades autosómicas, metabólicas y glandulares en la vida adulta. La correcta ganancia de peso fetal implica un desarrollo orgánico y placentario adecuados. Durante el último trimestre del embarazo, el feto crece y acumula depósitos de grasa y minerales. Es una situación que implica cambios en la concentración de lípidos plasmáticos y glucosa en la madre, ajustes en la producción de insulina, somatotropina coriónica y prolactina, debido a la importancia de asegurar glucosa al cerebro fetal. Sin embargo, estos cambios predisponen a diabetes en la edad adulta.

PALABRAS CLAVE: Epigenética. Nutrición materna. Programación fetal

ABSTRACT

Epigenetic mechanisms have been able to explain the maternal nutritional relationship with genetic expression and the risk of immune and metabolic diseases in the offspring. This process, called fetal programming, has promoted research on intrauterine life, as a factor related to the fetal origin of many autosomal, metabolic and glandular diseases in adult life. Correct fetal weight gain implies adequate organic and placental development. During the last trimester of pregnancy, the fetus grows and accumulates fat and mineral deposits. It is a situation that involves changes in the concentration of plasma lipids and glucose in the mother, adjustments in the production of insulin, chorionic somatotropin and prolactin, due to the importance of ensuring glucose to the fetal brain. However, these changes predispose to diabetes in adulthood.

KEY WORDS: Epigenetics. Maternal nutrition. Fetal programming.

INTRODUCCIÓN

A partir de la tercera semana de fertilización se inicia el periodo embrionario con la fase de desarrollo de todos los órganos (1). A las 11 semanas se inicia la fase fetal, en simultáneo con el desarrollo de la placenta, órgano que invade la mucosa del útero y entra en íntimo contacto con los vasos uterinos de la madre. A partir de este momento, la oxigenación y la nutrición del feto, así como la eliminación de anhídrido carbónico y sustancias de desecho, dependen de la placenta (2,3).

Durante el último trimestre de la gestación, el feto crece rápidamente y acumula depósitos de grasa y minerales. En esa fase más que en ningún otro momento de la vida, el ser humano necesita un elevado aporte de proteínas para crecer. La diferenciación de los órganos son procesos de enorme complejidad, en los que los mecanismos genéticos, epigenéticos y el ambiente adecuado son fundamentales. La activación y represión correcta de los genes, la interacción con diferentes proteínas y la ausencia de procesos disruptivos son imprescindibles para el desarrollo normal (7,8).

La correcta ganancia de peso fetal se relaciona con un adecuado desarrollo intrauterino, mientras que la maduración de la placenta la establece como un órgano independiente, interconectado entre la madre y el feto, que participa en funciones de transporte de nutrientes, producción y metabolismo hormonal (9).

La hipótesis de Barker (4,5,6) ha supuesto la puesta en marcha de multitud de estudios que contemplan la interacción madre-hijo en sus múltiples facetas y la necesidad de conocer los factores que regulan el desarrollo

del nuevo ser (4-7). Durante el embarazo, acontecen dos periodos fundamentales: **1º. Desarrollo:** se extiende hasta la semana 27 de gestación. Se producen incrementos marcados de la concentración de insulina, del tamaño de la placenta, del volumen de líquido amniótico, de la reserva proteica y del tejido adiposo. El feto registra tamaño reducido en comparación con la ganancia de peso materno. **2º. Distribución y adaptación.** Se produce crecimiento de la placenta y del líquido amniótico. El feto crece de manera exponencial (12-15).

La gestación de niños con peso inadecuado para la edad gestacional, presenta graves problemas para el futuro de enfermedades del adulto, por lo que se considera que un ritmo apropiado de ganancia ponderal en la gestante, podría ser de 4 kg durante las primeras 20 semanas y de 0,4 a 0,5 kg/semana en el resto del embarazo (10,11).

Al final de la gestación tiene lugar una situación que implica en la madre cambios en la concentración de sustratos, como lípidos plasmáticos y glucosa, cambios en la concentración hormonal de la insulina, somatotropina coriónica, progesterona, prolactina y en donde es destacable cierto grado de resistencia a la insulina, debido a la importancia de asegurar glucosa al cerebro materno y al feto, y de dirigir glucosa a la glándula mamaria. Sin embargo, cuando la homeostasis de la glucosa en la gestación no es fisiológicamente correcta pueden sobrevenir cambios que en muchos casos atañen de forma grave al desarrollo del feto y lo predisponen a diabetes en la edad adulta (9).

Fases nutricionales según el desarrollo embrionario

Las fases nutricionales del feto son tres (3):

Histiotrófica: el embrión se alimenta directamente de los nutrientes y sustratos disponibles en el útero. El estatus nutricional de la futura madre durante las primeras semanas de vida intraútero es muy similar al estatus preconcepcional y marcará la viabilidad y el comienzo correcto de la formación y estructuración de los órganos y tejidos del futuro ser. Hasta el día 18 del embarazo no se manifiesta el esbozo de la futura placenta.

Histiotrófica-placentaria o mixta: el saco vitelino se constituye como un reservorio esencial de nutrientes maternos. El feto está rodeado de líquido almacenado en el espacio celómico y en el espacio amniótico, este líquido es ultrafiltrado del plasma y aporta a través de la piel y las mucosas cantidades muy importantes de sustratos, mientras que el acceso por el futuro cordón umbilical todavía es deficitario.

Placentaria: durante las primeras 12 semanas de gestación, la placenta va formándose, especializándose y se constituye como órgano central en la gestación para realizar procesos de síntesis, transferencia y modificación de sustratos. Durante el segundo y tercer trimestre la placenta madura y la transferencia de sustratos tiene lugar vía cordón umbilical mayoritariamente.

El feto está especializado en utilizar la glucosa, pero, además existen otros nutrientes esenciales como proteínas, ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de las familias omega-6 y omega-3, minerales y vitaminas. La importancia de la concentración,

disponibilidad y transferencia del yodo ha sido internacionalmente reconocida (10-12). La vitamina D desarrolla un papel central en la formación y maduración del feto y la placenta, promoviendo la maduración celular e induciendo la diferenciación y apoptosis en diferentes líneas celulares (13,14).

Sin embargo, la nutrición no sólo debe mirarse desde el punto de vista pasivo de aportar dichos nutrientes, sino de un proceso donde las funciones energéticas, estructurales y de control y regulación metabólicas se deben a la interacción de los nutrientes sobre nuestros genes, aspecto que posibilitará la expresión génica y la formación de “entidades” bioquímicas (por ejemplo receptores, transportadores, enzimas, hormonas) que hagan posible la mejor funcionalidad de los nutrientes, entrando en el campo de la nutrigenómica (15-19).

En experimentos con animales, se ha observado que hasta modificaciones muy pequeñas en la dieta durante la gestación, pueden dar lugar a cambios en las crías que duran toda la vida y pueden compararse con enfermedades humanas como la hipertensión y la alteración del metabolismo glucosa-insulina.

Recomendaciones nutricionales durante la gestación

Es importante incluir en esta revisión, aspectos dietéticos de interés durante el embarazo, indicados por Sociedades de la Nutrición (10,11,20-22).

Una ingesta adecuada asegura complementaciones y sinergias de nutrientes, mejora la salud digestiva de la madre y de su microbiota y aporta componentes bioactivos imprescindibles.

La Sociedad Española de Nutrición (SEN) recomienda que para mujeres entre 20-49 años, debe incrementarse en la segunda mitad de la gestación, la ingesta energética en 250 kcal o entre 340 y 452 kcal, según el Instituto de Medicina de Estados Unidos, lo que corresponde al 15% de la ingesta energética pregestacional (23,24).

Proteínas y otros nutrientes también deben incrementarse en porcentajes que dependen del nutriente, pero que en algunos casos puede superar el 50%, debido a las demandas maternas y fetales. Se aconsejan 4-6 raciones de cereales, 5-7 raciones de fruta más verdura, 3-4 raciones de lácteos y 2,5 raciones de alimentos proteicos. Seleccionar alimentos en virtud de su calidad y densidad de nutrientes.

Recomendaciones nutricionales específicas de micronutrientes y lípidos:

1. Obtener minerales y vitaminas fundamentalmente de los alimentos.

2. Evitar la iatrogenia y el consumo indiscriminado de suplementos mineralo-vitamínicos.

3. El hierro se suplementará sólo en casos de anemia diagnosticada, ya que puede ocasionar molestias gastrointestinales, implicar un riesgo de macrocitosis y competir en la absorción de otros minerales como el zinc. El tema del hierro es controvertido ya que recuperar los niveles de hemoglobina y la reserva de hierro requiere tiempo y no son pocos los problemas relacionados con el exceso de hierro en el feto (hemorragias, problemas de crecimiento, etc.) (25,26). Por eso la SEN no incrementa en sus recomendaciones las cantidades de hierro durante la gestación, ya que considera que la absorción de hierro durante la gestación se eleva del orden de 2,5 veces. Otras entidades (24) consideran que las reservas de hierro

están reducidas pregestacionalmente y que difícilmente se adecuan a 18 mg/día durante la gestación, por lo que elevan las ingesta dietéticas de referencia a 27 mg/día, lejos aún del valor de 45 mg/día de las ingesta máximas tolerables para el hierro.

4. En gestaciones vegetarianas el suplemento de cobalamina será obligatorio y el de calciferol y piridoxina aconsejable.

5. En cuanto al yodo, recordar la urgencia de consumir suplementos de yodo para incrementar las reservas tiroideas, sobre todo en zonas donde el aporte sea muy bajo (27).

6. Debido a la dificultad de mantener niveles de ingesta adecuados de folatos (600 microgramos/día), y a la relación de la hipofolatemia materna durante el primer mes de embarazo con malformaciones del tubo neural y con anemias macrocíticas e hiperhomocisteinemia, se recomienda suplementación adecuada de folatos (23).

7. Vigilar el aporte de calcio, fundamentalmente en madres vegetarianas.

8. Existe competencia en la absorción de algunos minerales. El exceso del consumo de hierro puede afectar a la absorción del zinc, y la de éste a la del cobre.

9. El exceso de retinol es teratogénico (disminución del crecimiento, anomalías del crecimiento facial, espina bífida). Adecuar la ingesta de equivalentes de retinol con betacarotenos.

10. El exceso de piridoxina produce disfunción del sistema nervioso.

11. El exceso de ácido ascórbico (> 2 g/día) incrementa el riesgo de escorbuto en el neonato, y el riesgo de cálculos renales de ascorbato, interfiere con el estrógeno placentario y el metabolismo y absorción de cobalamina, produciendo cefaleas, fatiga, hemólisis, náuseas, vómitos, hipoglucemia, hipercolesterolemia.

12. Se recomienda el consumo de aceite de oliva como única grasa culinaria. Evitar

el consumo excesivo de alimentos de origen animal, nata y bollería. Intervalo aceptable de distribución de nutrientes (AMDR): 20-35% kcal. Reducir al máximo los ácidos grasos láurico, mirístico y palmítico. Nivel más elevado del intervalo aceptable de distribución de nutrientes (U-AMDR): 10% kcal. Reducir al máximo el consumo de grasas con ácidos grasos trans. Nivel más elevado tolerable de ingesta (UL): < 1% de las cal.

13. Consumo moderado de grasas poliinsaturadas y como fuentes prioritarias se aconsejan: vegetales, frutos secos, pescados. AMDR: 6-11% cal.

14. Se aconseja un consumo moderado de omega-6 (13 g/día) y como fuentes prioritarias se aconsejan: vegetales y frutos secos. También la obtención de Ácido linoleico a partir de vegetales y en menor cuantía de aceites de semillas. AMDR: 2.5-9 % Kcal. El Ácido Araquidónico, cuyo contenido en los alimentos es pobre, se sintetiza endógenamente a partir del ácido linolénico.

15. Se aconseja estudiar la conveniencia de consumo de alimentos enriquecidos en omega-3, sus fuentes principales son los pescados grasos y las nueces. Se debe consumir al menos dos veces por semana pescados grasos de pequeño tamaño por su menor contenido en mercurio. AMDR: 0.5-2% cal.

16. El consumo de Ac. linolénico aconsejado es de 2 g/día. Sus fuentes fundamentales son las nueces y algunos aceites (soja). La recomendación de ácidos grasos eicosapentaenoico y docosahexaenoico es de 2 g /día y sus fuentes alimentarias primordiales son los pescados grasos.

En 2004 la Agencia Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA) y posteriormente la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)

en 2011, señalaron que el consumo de atún rojo, pez espada, tiburón y lucio debía suprimirse en la gestación debido al alto contenido de mercurio de estos pescados. Los profesionales sanitarios han de informar adecuadamente de dicha recomendación con el fin de no ocasionar una reducción drástica del consumo de pescados grasos o azules durante el embarazo. Si esto ocurriese, se limitaría el aporte de ácidos grasos de la familia omega-3 al feto, así como de vitamina D, con los consiguientes efectos negativos sobre su crecimiento, desarrollo y maduración, además esto tendría repercusiones negativas también sobre la madre (13,14,28,29).

Entre los patrones dietéticos más aconsejables se encuentra el de la dieta mediterránea, basado en una ingesta elevada de productos vegetales, ricos en hidratos de carbono, fibra, compuestos bioactivos, aceite de oliva y moderado de pescado (30).

Hipótesis de Barker

Conocida también como efecto programador intraútero, considera el bajo peso al nacer como variable “insignia” para demostrar la correlación entre un ambiente gestacional adverso y la posibilidad de la futura instauración de determinada enfermedad cardiovascular. A principio de los años noventa, un estudio llevado a cabo en Hertfordshire, Inglaterra, mostró por primera vez que personas con bajo peso al nacer tenían tasas más altas de diabetes tipo 2, que otras personas al llegar a adultos. El estudio fue parte de un programa de investigación sobre la hipótesis del origen fetal, la cual declara que la enfermedad coronaria, los accidentes cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y la hipertensión, se originan en adaptaciones del feto a la malnutrición. Esas adaptaciones causan cambios permanentes en la estructura y fisiología de organismo (4,5). (Fig.1)

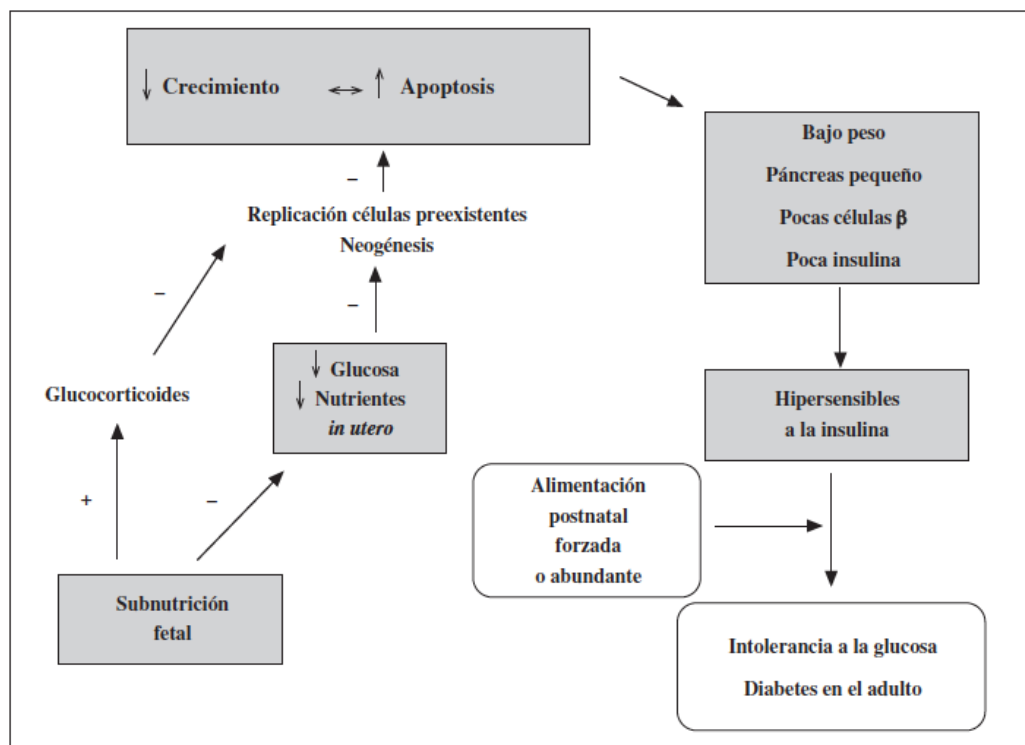


Figura 1. Programación hormonal durante el embarazo. Influencia de la subnutrición fetal en el crecimiento y capacidades pancreáticas.

La falta de glucosa y nutrientes, afecta a la concentración de glucocorticoides y al “flujo” de nuevas células, conduciendo a menor crecimiento pancreático y menor producción de insulina. Este proceso se compensa por el incremento de la sensibilidad a la insulina. Cuando en etapas posteriores se dispone de alimentos en gran cantidad, se condicionan mecanismos que pueden conducir a intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus. (3)

El término “fenotipo ahorrador” se refiere a la característica de individuos que son capaces de vivir mediante la reducción de la utilización de sustratos y fue acuñado por Barker (4,5) hacia los años 70 y su hipótesis es una de las más citadas en la bibliografía internacional, en relación con la

programación de enfermedades metabólicas en el adulto. Para Barker (4) la deficiencia de nutrientes en la etapa perinatal induce una adaptación metabólica cuya finalidad es proteger al órgano central, el sistema nervioso, con lo que otros tejidos menos exigentes para la existencia del ser vivo se ajustan para reducir la utilización de sustratos. Esta situación será válida mientras se mantenga la deficiencia de nutrientes, pero se presentarán alteraciones metabólicas y funcionales si posteriormente el individuo queda expuesto a condiciones diferentes a las que existían cuando se instauró la “programación” (4). Este aspecto parece adquirir enorme importancia en aquellos individuos que siendo “fenotipo ahorradores”, son sometidos a recuperación forzada o a sobrealimentación posnatal, ya que la situación de abundancia redundaría

en activar mecanismos que incrementan la resistencia a la insulina y llevan a un proceso degenerativo conocido como “síndrome metabólico”.

La hipótesis de Barker se presenta como un interesante y complejo modelo explicativo de la participación de condiciones de privación durante la vida intrauterina en el desarrollo de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta. (18).

Origen fetal de las enfermedades del adulto

La nutrición en etapas tempranas de la vida es uno de los factores ambientales de mayor influencia para el desarrollo y futura salud de órganos y sistemas. Mecanismos epigenéticos han podido explicar cómo la exposición nutricional pre y posnatal puede afectar a la expresión genética con el subsecuente riesgo de enfermedades inmunes y metabólicas (31-33). Así se concluye en los trabajos de Barker, quien popularizó el campo de investigación de la programación fetal e hizo que se pusiera atención al útero como factor importante en la salud en la vida adulta (34).

La hipótesis de Barker postula que el medio ambiente interviene durante la vida intrauterina pudiendo alterar los mecanismos regulatorios centrales del feto en desarrollo, esto es mediado por cambios epigenéticos, que es la influencia del medio ambiente en la expresión genética que modifica el mensaje genético pero que no altera la secuencia del gen. (34,35).

El concepto actual de programación nutricional (programming) describe la relación entre el entorno nutricional durante ventanas de tiempo críticas en el desarrollo

temprano y la incidencia y gravedad de la enfermedad en la vida adulta. La nutrición del feto puede verse comprometida en distintas situaciones (36): 1. **Gestaciones múltiples:** los gemelos tienen menor peso y menos aún los trillizos, a igual tiempo de gestación. Cuantos más fetos, se empieza a retrasar antes el crecimiento. 2. **Déficit de macro y/o micronutrientes materno:** puede determinar un incremento en la morbilidad materno-fetal, que se expresa como recién nacidos con bajo peso al nacer, prematuros y/o restricción del crecimiento intrauterino (37). Una disfunción en el crecimiento fetal en la última etapa de la gestación, originada por un déficit nutricional, desencadenaría un desarrollo inadecuado en órganos y tejidos que están creciendo apresuradamente en dicho momento. En estudios experimentales con animales se ha observado que, una restricción del crecimiento durante un periodo determinado y autolimitado de la gestación, tendrá una repercusión variable en la organogénesis y maduración dependiendo de cuándo se produzca, aunque, aparentemente pueda tratarse de fetos con un peso al nacimiento normal (**fenómeno “catch up”**). De ahí, que se cuestione la utilidad del peso al nacimiento como reflejo del crecimiento fetal (34-36).

Por otro lado, la obesidad durante el embarazo se asocia a cambios inflamatorios y metabólicos, que impactan sobre el desarrollo fetal (37,38). Para adaptarse y sobrevivir a tales circunstancias, el feto responde con cambios programados a nivel cardiológico, metabólico, endocrino y epigenético (adaptación fetal), que pueden predisponer luego, a lo largo de la vida, al desarrollo de hipertensión, enfermedad coronaria, resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia y obesidad (4,5).

Los mecanismos epigenéticos pueden ser definidos como una red de procesos biológicos que regulan la expresión de genes y que producen cambios en la función celular sin variar la secuencia del ADN. La modulación de la expresión genética a través de cambios epigenéticos es un importante mecanismo por el cual la exposición dietaria puede generar cambios en el desarrollo inmune de la expresión inmunogenética, lo cual puede potencialmente producir efectos sobre la función inmune, el genotipo clínico y el riesgo de desarrollar enfermedades (39).

Aunque se reconoce la importancia de los factores genéticos en la predisposición a enfermedades, el drástico aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles no puede ser explicado solamente por esta predisposición genética. En este sentido hay que tener en cuenta que, la etapa prenatal es un período crítico en la determinación de la posterior ontogénesis inmune. Estudios epidemiológicos muestran la importancia de patrones dietarios como “la dieta mediterránea” durante el embarazo y la niñez temprana, en la protección del desarrollo de enfermedades alérgicas. También ha sido asociada con la reducción del riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en etapas posteriores de la vida. Estos estudios han demostrado las propiedades inmunomoduladoras específicas entre algunos componentes de la dieta como: vitaminas, minerales y ácidos grasos polinsaturados de cadena larga 3 y 6 (40-45).

Estudios clínicos de suplementación con aceite de pescado durante el embarazo y el período posnatal temprano han sido asociados con una reducción de enfermedades alérgicas y con importante efecto benéfico biológico en el desarrollo cognitivo y visual (40-45).

Los antioxidantes (selenio, zinc, vitamina

C y vitamina E) también han demostrado un efecto inmunomodulador, de forma que su ingesta alta durante el embarazo y primeros meses de la vida reducen el riesgo de eczemas, sibilancias y asma (40-45). Sin embargo, es necesario seguir investigando sobre los procesos celulares y moleculares implicados en la entrega de nutrientes y oxígeno al feto humano, cómo se adapta el mismo a un suministro limitado y cómo estas adaptaciones programan su estructura y fisiología, así como por qué mecanismos moleculares, nutrientes y hormonas alteran la expresión genética. Hasta el momento no se conoce en profundidad el verdadero impacto de la nutrición en el desarrollo fetal.

De todo ellos se extrae que el cuidado antenatal es una oportunidad única de llegar a un gran número de mujeres sanas, con la posibilidad de influir en la salud de la próxima generación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avila D., Mardones F., Cardona A., Rodriguez M., Karchmer S.: Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:166.
2. Avila D., Avila-Stagg F., Garrido J., Mardones F.: Relación epigenética en la transmisión vertical alterna del COVID-19 en embarazos gemelares. *Rev. Latin. Perinat.* (2021) 24:175
3. Avila D, Avila-Stagg F, Salazar L, Alvarez M. Stress oxidativo materno y su repercusión sistémica en el embarazo. En: Avila D, Blasina F, Cardona A, Karchmer S, Mardones F, Rodriguez M. *Epigenética, nutrición materno-fetal y desarrollo infantil*. 1ª edición. Guayaquil, Ecuador. Ecuasalud S.A. 2021. p. 87-91
4. Barker D, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality

- from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298 (6673), 564-567.
5. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
 6. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:305-307.
 7. Bateson P. Developmental plasticity and evolutionary biology. *J Nutr* 2007; 137: 1060-1062.
 8. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhatter R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* (2009) 23:781-783.
 9. Cardona A, Romero S, Esquivel J. Programación fetal. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia. Editores. Edit. Eduquill. Guayaquil. Primera edición. (2015) 192-200.
 10. De Céspedes C. Genómica y plasticidad del desarrollo en la prevención de la obesidad y la diabetes. En: Avila D., Blasina F., Cardona A., Karchmer S., Mardones F., Rodríguez M., Epigenética, Nutrición materno fetal y Desarrollo infantil. Epigenética, Nutrición Materno Fetal y Desarrollo Infantil. 1ª edición. Guayaquil, Ecuador. Ecuasalud S.A. 2021. p. 49-55.
 11. Florido Navío J, Beltrán Montalván E, Campoy Folgoso, C. Nutrición durante la gestación y la lactancia. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinadores, 2ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 133-149, Madrid, 2010.
 12. Geutjes E, Bajpe P, Bernards R. Targeting the epigenome for treatment of cancer. *Oncogene* (2012) 31: 3827-3844
 13. Gil A, Mañas M, Martínez de Victoria E. Ingestas dietéticas de referencia objetivos nutricionales y guías. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinador, 2ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 31-64, Madrid, 2010.
 14. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011; 93: 12- 18.
 15. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
 16. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20.
 17. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy. *Int J Gynaecol Obstet.* (2011) 115 Suppl 1:S3-5
 18. Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA. Developmental plasticity and developmental origins of noncommunicable diseases: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 106: 272-280.
 19. Herrera M, Sifontes Y, Landaeta M. Estrategias e implicancias nutricionales para evitar el origen temprano de las enfermedades crónicas. En: Avila D, Blasina F, Cardona A, Karchmer S, Mardones F, Rodríguez M. Epigenética, nutrición materno-fetal y desarrollo infantil. 1ª edición. Guayaquil, Ecuador. Ecuasalud S.A. 2021. p. 166-180
 20. Hinchliffe, S. A., Lynch, M. R. J., Sargent,

- P. H., Howard, C. V. and Van Velzen, D. (1992) The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 99, 296–301.
25. Lewis RM, Cleal JK, Hanson MA. Review: Placenta, evolution and lifelong health. *Placenta.* (2012) 33 Suppl.
 26. Mardones F. Origen temprano de las enfermedades crónicas: Implicancias en Pediatría. Capítulo 9. Parte I: Pediatría integral y familia en la comunidad. Meneghello Pediatría, 6ª Edición. Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A, eds. Buenos Aires: Editorial Panamericana, (2013) 45-51.
 27. Martino D, Prescott S: Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease: *Chest* (2011) 139:3
 28. Mayen D. Programacion fetal. En: Avila D., Fescina R., Romero R. Obstetricia y Perinatología. Libro homenaje al Prof Dr Samuel Karchmer. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2013) 418-421.
 29. McGanity W, Dawson EB, Van Hook J. Maternal nutrition. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in health and disease.* 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins; pp 811-838, Phyladelphia, 1998.
 30. Pacora P, Ticona M., Huanco D.: Factores estresantes y consecuencias de la restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Latin Perinat.* (2015) 18:26.
 31. Pacora P, Nuñez R., Huanco D., Ticona M., Moreira M., Gonzalez V.: Medicina fetal: medicina del ser humano antes de nacer. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:86
 32. Salazar D., Avila D. Inmunologia perinatal. *Rev Latin Perinat* (2014) 17:288
 33. Shapira N. Prenatal nutrition: a critical window of opportunity for mother and child. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4(6):639-56.
 34. Widdowson, E. M. (1974) Immediate and long-term consequences of being large or small at birth : a comparative approach. In *Size at Birth* (Elliott, K. and Knight, J., eds.), pp. 65–82, Ciba Symposium 27, Elsevier, Amsterdam.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Marianela Rodriguez

marianela@fmed.edu.uy

Montevideo. Uruguay

PROCEDIMIENTO EXIT Y FETOSCOPIA EN TUMORES CERVICALES FETALES.

EXIT PROCEDURE AND FETOSCOPY IN FETAL CERVICAL TUMORS.

1 Dr. Savino Gil-Pugliese,

2 Dr. Rogelio Cruz-Martínez

Fecha de recepción: mayo 27, 2024

Fecha de aceptación: Julio 7, 2024

Cómo citar este artículo:

Gil-Pugliese S., Cruz Martínez R. Procedimiento Exit y Fetoscopia en tumores cervicales fetales. Rev Latin Perinat (2024) 27: 337-346

RESUMEN

Los tumores congénitos que afectan la boca y el cuello representan un gran desafío para el equipo neonatal, ya que distorsionan la anatomía normal y pueden causar obstrucción de la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del neonato desde el momento de su nacimiento. Los tumores que afectan la región cervical fetal pueden ser quísticos, sólidos o vasculares. La obstrucción de la vía aérea se produce por desplazamiento y/o compresión traqueal directa en aquellos casos en los que el tumor compromete la región anterior o lateral del cuello, por lo que es necesario evaluar la localización del tumor, su extensión, la apariencia, posición de la tráquea y su permeabilidad. El procedimiento EXIT (ex-útero intrapartum treatment) proporciona más tiempo al equipo quirúrgico para asegurar la vía aérea, mientras se mantiene la circulación placentaria. Se realiza bajo anestesia general materna y se asocia con riesgos obstétricos significativos. En los casos en los que la exploración fetoscópica de la vía aérea fetal revela una verdadera oclusión, el procedimiento

prenatal FETI (fetal endoscopic tracheal intubation) permite asegurar la vía aérea en ésta etapa, evitando la necesidad de la técnica EXIT. -El manejo de este tipo de casos, debe dejarse siempre en manos experimentadas, de equipos perinatales multidisciplinarios del más alto nivel de atención.

PALABRAS CLAVE: Procedimiento EXIT. Cirugía fetal. Tumores cervicales fetales. Fetoscopia. Técnica FETI.

ABSTRACT

Congenital tumors that affect the mouth and neck represent a great challenge for the neonatal team, since they distort the normal anatomy and can cause airway obstruction, putting the life of the newborn at risk from the moment of birth. Tumors affecting the fetal cervical region can be cystic, solid or vascular. Airway obstruction occurs due to displacement and/or direct tracheal compression in those cases in which the tumor involves the anterior or lateral region of the neck, so it is necessary to evaluate the location of the tumor, its extension,

Instituto de Medicina Fetal México

1 Gineco Obstetra. Medicina Materno Fetal. Cirujano Fetal.

2 Director General. Gineco Obstetra. Medicina Materno Fetal. Cirujano Fetal.
Guadalajara, Jalisco, México

appearance, position of the trachea and its patency. The EXIT (ex-útero intrapartum treatment) procedure provides more time for the surgical team to secure the airway, while maintaining placental circulation. It is performed under maternal general anesthesia and is associated with significant obstetric risks. In cases in which fetoscopic examination of the fetal airway reveals a true occlusion, the prenatal FETI (fetal endoscopic tracheal intubation) procedure allows the airway to be secured at this stage, avoiding the need for the EXIT technique. -The management of this type of case should always be left in the experienced hands of multidisciplinary perinatal teams of the highest level of care.

KEYWORDS: EXIT procedure. Fetal surgery. Fetal cervical tumors. Fetoscopy. FETI.technique.

INTRODUCCIÓN

Los tumores congénitos que afectan la boca y el cuello representan un gran desafío para el equipo neonatal, ya que distorsionan la anatomía normal y pueden causar obstrucción de la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del neonato desde el momento de su nacimiento.

En la década del 80', cuando ya era posible el diagnóstico prenatal de estos tumores, el equipo neonatal se preparó para realizar laringoscopia o intubación endoscópica de emergencia de inmediato luego del nacimiento, con el fin de asegurar la vía aérea en caso de encontrarse obstruida. Este proceso resultaba extremadamente difícil e incluso imposible en algunos casos, por lo que se contaba además con la presencia en la sala de partos de un equipo quirúrgico neonatal con capacidad de realizar una traqueostomía de emergencia.

De igual manera, la disección traqueal debía realizarse contra reloj en el contexto de una anatomía cervical severamente alterada. En este escenario, la hipoxia perinatal con riesgo de daño cerebral e incluso la muerte neonatal eran comunes cuando la vía aérea no podía ser asegurada lo suficientemente rápido [1].

A comienzo de la década del 90, se propuso que en estos casos se realice operación cesárea con exteriorización de la cabeza fetal, seguida de intubación traqueal bajo circulación placentaria mantenida, con objeto de proporcionar más tiempo el intercambio útero-placentario de oxígeno lo cual daría mayor oportunidad para asegurar la vía aérea [2, 3]. El procedimiento incluye una relajación uterina máxima, lo cual se logra mediante anestesia general materna con inhalación de agentes halogenados [4]. Este método, descrito a final de la década del 90 fue llamado procedimiento EXIT (Ex-útero Intrapartum Treatment) [5, 6]. Desde entonces, la técnica EXIT se consideró el manejo estándar en casos con sospecha de obstrucción de la vía aérea, sin embargo, el método no está exento de riesgos, como el aumento del volumen de pérdida sanguínea materna, infección de la herida quirúrgica e incluso severa lesión y muerte neonatal, secundaria a la imposibilidad de realizar la intubación traqueal [5, 7-11].

Más recientemente, se describió la evaluación fetoscópica de la vía aérea en el manejo de los casos con sospecha de obstrucción. Esta exploración endoscópica de la vía aérea fetal justo antes de la operación cesárea, permite identificar prenatalmente aquellos casos en los que el tumor no causa una verdadera obstrucción, reduciendo el número de procedimientos EXIT innecesarios [12].

En 2015, el grupo de Medicina Fetal México, reportó una técnica innovadora denominada FETI (Fetal Endoscopic Tracheal Intubation), que permite asegurar prenatalmente la vía aérea mediante intubación fetoscópica, sin necesidad de realizar un procedimiento EXIT [13,14].

EVALUACIÓN PRENATAL DE LA PERMEABILIDAD DE LA VÍA AÉREA.

Ante la detección prenatal de una masa orofaríngea (principalmente épulis, y epignatus), la evaluación ecográfica y de imágenes por resonancia magnética, permiten al equipo médico valorar el riesgo de obstrucción de la vía aérea, que puede ser de alto o bajo grado y que, difícilmente pueda descartarse o diagnosticarse de manera categórica.

Los tumores que afectan la región cervical fetal pueden ser quísticos, sólidos o vasculares. Las malformaciones linfáticas (de apariencia quística) dan cuenta de más de la mitad de los casos, seguidas por los teratomas (de apariencia mixta sólido/quísticos); con menor frecuencia se observan quistes laríngeos, neuroblastomas, hemangiomas y hemangioendotelomas, entre otros [15].

La obstrucción de la vía aérea se produce por desplazamiento y/o compresión traqueal directa en aquellos casos en los que el tumor compromete la región anterior o lateral del cuello. Por esto, es necesario evaluar la localización del tumor, su extensión, la apariencia, posición de la tráquea y su permeabilidad.

La sospecha más elevada de obstrucción de la vía aérea se presenta ante la imposibilidad de visualizar la tráquea total o parcialmente, presuponiendo su colapso. En aquellos casos en los que se la observa

desplazada de su posición normal, tanto en sentido ventral como lateral respecto de los cuerpos vertebrales cervicales, el riesgo de obstrucción aumenta mientras mayor es el grado de desplazamiento [16]. Si la tráquea puede visualizarse, su permeabilidad se puede estudiar mediante la utilización de Doppler color, a fin de detectar el movimiento bidireccional de fluidos que se produce dentro de ella durante los movimientos respiratorios fetales. Existen casos en los que los tumores que involucran la orofaringe no afectan directamente la anatomía traqueal, pero obstruyen la vía aérea superior; esto impide el movimiento de fluidos a través de la tráquea durante la vida fetal y por lo tanto la respiración al nacer [14].

La presencia concomitante de polihidramnios se registra en alrededor del 25% de los casos y se relaciona con obstrucción de la vía digestiva y dificultad en la deglución. El riesgo de obstrucción concomitante de la vía aérea es muy elevado, debido a la estrecha relación de las vías aerodigestivas. Por otro lado, el polihidramnios aumenta además el riesgo de ruptura prematura de membranas y parto pretérmino [15]. Los factores de riesgo para obstrucción de la vía aérea se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1 Factores de riesgo para obstrucción de la vía aérea

Relacionados con la masa	Traqueales	Indirectos
Localización cervical anterior o lateral	Colapso traqueal	Polihidramnios
Gran tamaño / hiperextensión cervical	Ausencia de movimiento de fluidos en la tráquea durante los movimientos respiratorios	Colapso gástrico
Tumor sólido	Desviación traqueal severa	

PROCEDIMIENTO EX-ÚTERO INTRAPARTUM TREATMENT (EXIT)

Hacia el final de la década del 90, se reportó el caso de un feto con diagnóstico prenatal de tumor cervical. Se realizó operación cesárea con exteriorización de cabeza y tórax, asegurando la vía aérea mientras se mantenía la circulación placentaria. Esto fue posible gracias a la utilización de agentes halogenados inhalados para lograr anestesia general materna y uteroinhibición simultánea, con el fin de prevenir el desprendimiento placentario y preservar el intercambio de oxígeno materno-fetal. Este procedimiento se publicó con el nombre de procedimiento OOPS (Operating on placental support) [4]. Esta técnica fue utilizada en fetos con hernia diafragmática congénita, a los que se realizaba oclusión traqueal laparoscópica prenatal con el objetivo de lograr hiperplasia pulmonar. Estos fetos con una obstrucción traqueal iatrogénica necesitaban de una desobstrucción de la vía aérea al momento del parto. Fue en este contexto que el procedimiento se estandarizó y se le dio el nombre de EXIT (Ex-Utero Intrapartum Treatment) con el cual se conoce actualmente [6]. El procedimiento EXIT se volvió desde entonces el estándar de cuidado para el manejo de los tumores cervicales diagnosticados prenatalmente y con sospecha de obstrucción de la vía aérea.

Pero este procedimiento, además de exponer a las madres a la anestesia general con monitoreo invasivo de la presión arterial, aumenta el riesgo de algunas complicaciones maternas.

El incremento en la pérdida sanguínea materna durante los procedimientos EXIT ha sido reportado en numerosas publicaciones (5,7,11). A pesar de la colocación de grapas hemostáticas en los bordes de la histerotomía y de la inmediata infusión de oxitocina luego del pinzamiento del cordón, la atonía uterina prolongada aumenta considerablemente el riesgo de hemorragia materna y es una preocupación incluso en centros con amplia experiencia en este tipo de procedimientos [5,7]. Sobre un total de 45 casos de EXIT realizados en una misma institución en un período de 17 años (2001-2018), la necesidad de transfusiones sanguíneas maternas reportada fue de 13%. Se ha reportado también un riesgo aumentado de infecciones de la herida quirúrgica [11].

La presentación podálica y la placenta de implantación anterior baja son contraindicaciones del procedimiento EXIT. En estos casos se ha descrito incluso la realización de laparotomía mediana seguida de histerotomía fúndica o posterior con consecuencias severas para la fertilidad futura y la estética materna [9,17].

INTUBACIÓN TRAQUEAL ENDOSCÓPICA FETAL (FETI- FETAL ENDOSCOPIC TRACHEAL INTUBATION)

Con la expansión de los procedimientos endoscópicos mínimamente invasivos, se introdujeron la exploración fetoscópica de la vía aérea y la intubación traqueal endoscópica fetal, FETI, en el manejo prenatal de las masas cervicales. Con ellos, los grupos expertos en procedimientos fetoscópicos, han logrado asegurar la vía aérea previa al nacimiento, evitando así riesgos, limitaciones y fallos del procedimiento EXIT [12-14].

Cuando existe sospecha de obstrucción de la vía aérea, se procede bajo anestesia regional materna, utilizando un único puerto de entrada de alrededor de 3-4 mm de diámetro. Se ingresa a la cavidad amniótica para explorar la vía aérea fetal mediante endoscopia y en caso de estar permeable, se procede a una cesárea convencional. Cuando la fetoscopia confirma obstrucción de la vía aérea o dificultad para realizar la intubación neonatal, se procede a la intubación traqueal endoscópica fetal FETI, que consiste en colocar una cánula orotraqueal de forma intrauterina y realizar inmediatamente después una operación cesárea convencional, que tiene como resultado el nacimiento de un neonato con la vía aérea asegurada [14].

Figura 1



Figura 1. Nacimiento por cesárea de un neonato con una masa cervical y obstrucción de la vía aérea intubado durante sus últimos minutos de vida intrauterina mediante técnica FETI (Fetal Endoscopic Tracheal Intubation).

Los resultados de las primeras series de casos manejados con exploración fetoscópica de la vía aérea previo al parto, han revelado que un alto porcentaje de casos (30-60%) en los cuales se sospechaba obstrucción de la vía aérea, presentaban en realidad vía aérea permeable [12,14]. Esto demuestra que existe un grupo significativo de pacientes que pueden estar siendo expuestas innecesariamente a los riesgos del procedimiento EXIT. La evaluación de las masas cervicales mediante imágenes prenatales sólo permite sospechar obstrucción de la vía aérea con grados variables de certeza, por esto, es probable que el equipo médico perinatal sea más propenso a indicar la realización de procedimientos EXIT ante el temor de catalogar erróneamente una vía aérea como permeable, omitir el EXIT y enfrentarse finalmente a una verdadera obstrucción con escasos minutos para asegurar la vía aérea. Esto expone a las madres a riesgos innecesarios en casos en que finalmente no existe obstrucción de la vía aérea y/o la intubación no es dificultosa.

La incorporación de la exploración fetoscópica en el algoritmo de manejo de estas pacientes elimina (o al menos disminuye drásticamente) la realización de procedimientos EXIT innecesarios. Si a esto se suma la realización de FETI para los casos con obstrucción confirmada, la necesidad de realizar la técnica EXIT se vuelve remota. La realización de procedimientos FETI requiere de un equipo altamente capacitado en fetoscopia. De cualquier modo, el manejo de este tipo de patologías debe dejarse en manos de equipos perinatales multidisciplinarios con el máximo nivel de complejidad en diagnóstico prenatal, cirugía fetal endoscópica, obstetricia de alto riesgo, cuidados intensivos de adultos, cuidados intensivos neonatales y cirugía pediátrica.

Técnica de intubación traqueal fetoscópica (FETI)

Antes del procedimiento, se determina la posición fetal mediante ecografía. De ser necesario se realizan maniobras de manipulación externas, para colocar al feto en posición longitudinal (cefálica o podálica) y para evitar la interposición placentaria o la presencia de vasos sanguíneos en el sitio de ingreso a la cavidad uterina. En casos con oligo/anhidramnios se realiza una amnioinfusión mediante punción ecoguiada con una aguja 20 G e infusión de solución salina tibia hasta lograr que la pared uterina se separe unos 2 cm de la boca fetal. Una vez que la posición fetal se ha optimizado se procede a administrar anestesia fetal. Para lo cual, se realiza inyección intramuscular de fentanilo, vecuronio y atropina en brazo o muslo fetal con aguja 22 G bajo guía ecográfica.

Bajo anestesia epidural materna, se coloca una cánula (introdutor vascular de 11 French) dentro de la cavidad amniótica mediante guía ecográfica y a través de ella, se introduce un fetoscopio curvo con el cual se ingresa a la boca fetal. (**Figura 2**)



Figura 2: El procedimiento Feti (Fetal Endoscopic Tracheal Intubation) se realiza de manera percutánea, ingresando en la cavidad uterina con una cánula, a través de la cual se introduce un fetoscopio curvo.

Se avanza en dirección a la faringe, pasando por detrás de la epiglotis y entre las cuerdas vocales para ingresar a la tráquea. Si se confirma que la vía aérea está permeable, se retira el fetoscopio seguido de la cánula y se procede a la operación cesárea. En caso de confirmarse la obstrucción de la vía aérea

(colapso traqueal) o si el acceso fetoscópico a la laringe es muy dificultoso, se procede a colocar la cánula orotraqueal fetal. El fetoscopio se posiciona dentro de la tráquea a 2 o 3 cm de distancia de la carina, y desde fuera se empuja la cánula para que sobrepase la punta del fetoscopio. (**Figura 4**)

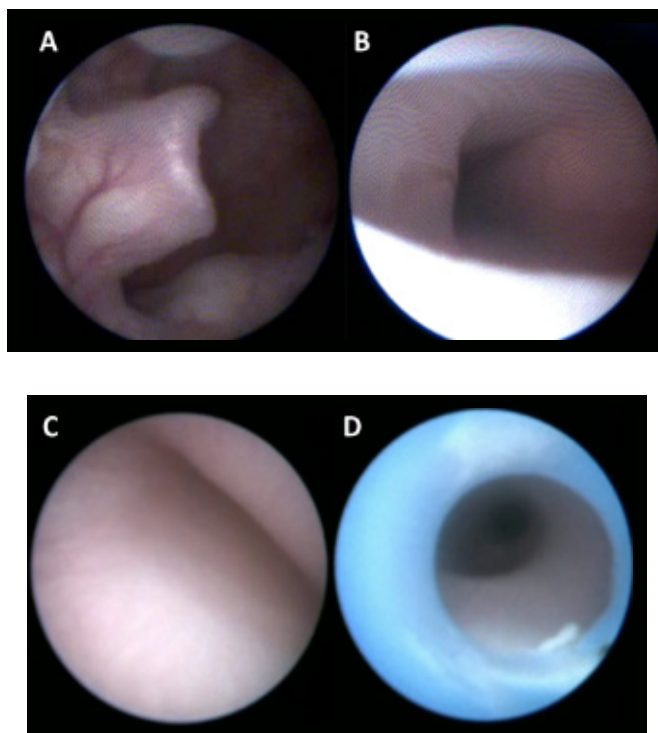


Figura 4: Exploración fetoscópica de la vía aérea en un feto con sospecha de obstrucción traqueal. A: Epiglotis; B: Pasaje a través de las cuerdas vocales hacia la tráquea; C: Paredes traqueales colapsadas; D: Carina traqueal desde el interior de la cánula.

Manteniendo la cánula en posición, se retira el fetoscopio y se introduce un tubo endotraqueal convencional de PVC de 3.3 mm de diámetro externo y 13 cm de largo, que avanza hasta el extremo distal de la cánula. Con un estilete de intubación, se mantiene el tubo endotraqueal en su lugar, a medida que comienza a retirarse manualmente la cánula bajo guía ecográfica. Una vez

que la cánula se encuentra fuera de la boca fetal, el extremo proximal del tubo endotraqueal es empujado fuera de la cánula hacia la cavidad amniótica. Por último, se introduce nuevamente el fetoscopio a través de la cánula y se inspecciona todo el trayecto del tubo endotraqueal desde la boca fetal hasta su ingreso entre las cuerdas vocales para corroborar su correcta posición. (**Figura 5**).

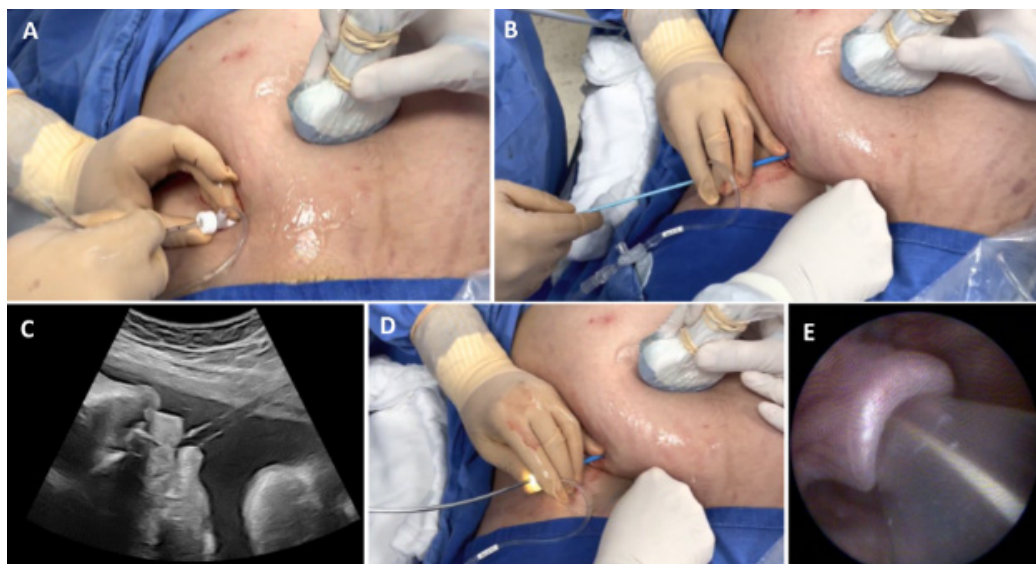


Figura 5: Procedimiento de intubación traqueal endoscópica fetal (FETI- Fetal Endoscopic Tracheal Intubation). Una vez posicionada la cánula dentro de la tráquea fetal, se retira el fetoscopio y A: Se introduce el tubo endotraqueal (TE); B: Se mantiene el TE en posición con un estilete de intubación mientras se extrae la cánula de la vía aérea bajo guía ecográfica; C: Una vez que la cánula se encuentra fuera de la boca fetal se empuja el extremo proximal del TE fuera de la cánula hacia la cavidad amniótica; D: Se introduce nuevamente el fetoscopio; E: Se controla la correcta ubicación del TE.

Finalmente, se retiran el fetoscopio y la cánula y se procede a realizar cesárea convencional, teniendo extremo cuidado para que el tubo endotraqueal no se mueva durante la extracción del feto. El cirujano fetal permanece junto al equipo obstétrico para asegurar el tubo con su mano tan pronto como se extrae la cabeza fetal. El equipo de recepción neonatal corrobora inicialmente la correcta ventilación mediante auscultación y visualización de la expansión torácica. Luego de fijar el tubo endotraqueal, se procede a realizar radiografía para determinar la posición exacta del mismo [14].

CONCLUSIONES

1) La evaluación prenatal de los tumores cervicales fetales mediante ecografía y resonancia magnética permite sospechar la

obstrucción de la vía aérea fetal.

2) Los tumores sólidos, voluminosos, ubicados en la pared anterior o lateral del cuello y acompañados de polihidramnios son altamente sospechosos de obstrucción de la vía aérea, aunque la ausencia de algunas de estas características o signos no permite descartar obstrucción.

3) La ausencia de señal Doppler Color dentro de la tráquea durante los movimientos respiratorios, en los casos en los que la misma puede ser visualizada es altamente sugestiva de obstrucción de la vía aérea.

4) El procedimiento EXIT proporciona más tiempo al equipo quirúrgico para asegurar la vía aérea mientras se mantiene la circulación placentaria, pero se realiza bajo anestesia general materna y se asocia con riesgos obstétricos significativos.

5) La presentación podálica y la placenta de ubicación anterior baja son contraindicaciones para realizar un procedimiento EXIT.

6) La exploración fetoscópica de la vía aérea bajo anestesia raquídea es un procedimiento de bajo riesgo que permite identificar aquellos casos con vía aérea permeable que no deben ser expuestos a los riesgos del procedimiento EXIT.

7) En los casos en los que la exploración de la vía aérea fetal por fetoscopia revela una verdadera oclusión, un procedimiento FETI permite asegurar la vía aérea de forma prenatal evitando la necesidad de un procedimiento EXIT.

8) El manejo de este tipo de casos debe dejarse siempre en manos de equipos perinatales multidisciplinarios experimentados del más alto nivel de atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azizkhan RG, Haase GM, Applebaum H, Dillon PW, Coran AG, King PA, et al. Diagnosis, management, and outcome of cervicofacial teratomas in neonates: a Childrens Cancer Group study. *JPediatr Surg.* (1995)30(2):312-6.

2. Langer JC, Tabb T, Thompson P, Paes BA, Caco CC. Management of prenatally diagnosed tracheal obstruction: access to the airway in utero prior to delivery. *Fetal Diagn Ther.* (1992)7(1):12-6.

3. Schwartz MZ, Silver H, Schulman S. Maintenance of the placental circulation to evaluate and

treat an infant with massive head and neck hemangioma. *J Pediatr Surg.* (1993)28(4):520-2.

4. Skarsgard ED, Chitkara U, Krane EJ, Riley ET, Halamek LP, Dedo HH. The OOPS procedure

(operation on placental support): in

utero airway management of the fetus with prenatally diagnosed tracheal obstruction. *J Pediatr Surg.* (1996)31(6):826-8.

5. Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, Morgan MA, Kurth CD, Hubbard AM, et al.

Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT (ex utero intrapartum

treatment) procedure. *Am J Obstet Gynecol.* (1997)177(4):870-4.

6. Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, Rosen MA, Adzick NS, Harrison MR. Operating on placental

support: the ex-utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg.* (1997)32(2):227-30;

discussion 30-1.

7. Noah MM, Norton ME, Sandberg P, Esakoff T, Farrell J, Albanese CT. Short-term maternal

outcomes that are associated with the EXIT procedure, as compared with cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* (2002)186(4):773-7.

8. Butwick A, Aleshi P, Yamout I. Obstetric hemorrhage during an EXIT procedure for severe

fetal airway obstruction. *Can J Anaesth.* (2009)56(6):437-42.

9. Laje P, Johnson MP, Howell LJ, Bebbington MW, Hedrick HL, Flake AW, et al. Ex utero

intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas. *J Pediatr Surg.* (2012) 47(6):1208-16.

10. Masahata K, Soh H, Tachibana K, Sasahara J, Hirose M, Yamanishi T, et al. Clinical outcomes

of ex utero intrapartum treatment for fetal airway obstruction. *Pediatr Surg Int.* (2019) 35(8):835-43.

11. Shamshirsaz AA, Aalipour S, Erfani H, Nassr AA, Stewart KA, Kravitz ES, et al.

Obstetric

outcomes of ex-utero intrapartum treatment (EXIT). *Prenat Diagn.* (2019)39(8):643-46.

12. Beckers K, Faes J, Deprest J, Delaere PR, Hens G, De Catte L, et al. Long-term outcome of pre-

and perinatal management of congenital head and neck tumors and malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* (2019)121:164-72.

13. Cruz-Martinez R, Moreno-Alvarez O, Garcia M, Mendez A, Pineda H, Cruz-Martinez MA, et al. Fetal Endoscopic Tracheal Intubation: A New Fetoscopic Procedure to Ensure Extrauterine Tracheal Permeability in a Case with Congenital Cervical Teratoma. *Fetal Diagn Ther.* (2015)38(2):154-8.

14. Cruz-Martínez R, Gil-Pugliese S, Villalobos-Gómez R, Martínez-Rodríguez M, Márquez-Dávila A, López-Briones H, et al. Fetal Laryngoscopy and Endoscopic Tracheal Intubation to Avoid ex utero Intrapartum Treatment in the Management of Fetuses

with Suspected Airway Obstruction. *Fetal Diagn Ther.* (2023)50(6):472-479.

15. Barrette LX, Morales CZ, Oliver ER, Gebb JS, Feygin T, Liroy J, et al. Risk factor analysis and outcomes of airway management in antenatally diagnosed cervical masses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* (2021)149:110851.

16. Lazar DA, Cassady CI, Olutoye OO, Moise KJ Jr, Johnson A, Lee TC, et al. Tracheoesophageal displacement index and predictors of airway obstruction for fetuses with neck masses. *J Pediatr Surg.* (2012)47(1):46-50.

17. Lazar DA, Olutoye OO, Moise KJ Jr, Ivey RT, Johnson A, Ayres N, et al. Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses--fetal and maternal outcomes. *J Pediatr Surg.* (2011)46(5):817-22.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES.

Dr. Rogelio Cruz

r.cruz@medicinafetalmexico.com

Guadalajara, Jalisco. México.

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE ESPINA BÍFIDA

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF SPINA BIFIDA

Dr. Miguel A. Martínez Rodríguez 1
Dr. Rogelio Cruz Martínez 1,2

Fecha de recepción: mayo 27, 2024

Fecha de aceptación: Julio 7, 2024

Cómo citar este artículo:

Martínez M.; Cruz R. Diagnóstico ecográfico de espina bífida. Rev Latin Perinat (2024) 27: 347-358

RESUMEN

La espina bífida es la anomalía no letal más frecuente del sistema nervioso central detectable en vida fetal y se caracteriza por falta de cierre del tubo neural con exposición del contenido. Tiene una incidencia de 1 por cada 1000 recién nacidos, estimándose una incidencia de 150,000 neonatos afectados por esta enfermedad a nivel mundial, cada año. Dentro de la fisiopatología del trastorno se caracteriza la fuga de líquido, lo cual produce desbalance de la homeostasis de líquido cerebrospinal, lo que lleva a una ventriculomegalia progresiva, hidrocefalia e hipertensión intracraneal en el neonato, con graves consecuencias neurológicas e incluso riesgo incrementado de muerte.

PALABRAS CLAVE: Espina bífida. Tubo neural. Mortalidad perinatal.

ABSTRACT

Spina bifida is the most common non-lethal anomaly of the central nervous system detectable in fetal life and is characterized by failure to close the neural tube with

exposure of the contents. It has an incidence of 1 per 1,000 newborns, with an estimated incidence of 150,000 newborns affected by this disease worldwide each year. Within the pathophysiology of the disorder, fluid leakage is characterized, which produces an imbalance in the homeostasis of cerebrospinal fluid, leading to progressive ventriculomegaly, hydrocephalus and intracranial hypertension in the neonate, with serious neurological consequences and even increased risk of death.

KEYWORDS: Spina bifida. Neural tube. Perinatal mortality.

INTRODUCCIÓN

La espina bífida (EB) es la anomalía no letal más frecuente del sistema nervioso central (SNC). Tiene una incidencia de 1 por cada 1000 recién nacidos y es detectable desde la vida fetal (1). A nivel global, cada año se registran 150,000 neonatos afectados por esta enfermedad (2). El trastorno se caracteriza por falta de cierre del tubo neural con exposición del contenido (meninges,

1 Instituto de Medicina Fetal "México"

2 Director General

Guadalajara, Jalisco, México.

médula espinal y raíces nerviosas) al líquido amniótico. La forma más común de presentación clínica es la espina bífida abierta, donde existe fuga de líquido cerebroespinal por el defecto. Las raíces nerviosas expuestas al líquido amniótico son dañadas in útero de forma progresiva, condicionando un riesgo incrementado de lesión y pérdida de la función. Por otra parte, la fuga de líquido por el defecto produce desbalance de la homeostasis de líquido cerebro-espinal, que puede llevar a ventriculomegalia progresiva, hidrocefalia postnatal con hipertensión intracraneal, con graves consecuencias neurológicas e incluso riesgo incrementado de muerte (3).

Entre las causas más comunes de los defectos de cierre de tubo neural se encuentran el déficit de ácido fólico, la ingesta de medicamentos anticonvulsivantes, la obesidad y las alteraciones genéticas (1).

El diagnóstico prenatal oportuno puede ser realizado desde el primer trimestre de la gestación, ya que permite asesorar correctamente a las familias y en casos seleccionados, la reparación del defecto por cirugía en vida fetal. Esta decisión limita el daño por exposición de las raíces nerviosas y disminuye el riesgo de progresión a hidrocefalia, como se registra en el estudio aleatorizado Management of Myelomeningocele Study (MOMS) (4). A continuación, se describen las técnicas y hallazgos ecográficos para un correcto diagnóstico prenatal.

Antecedentes históricos del diagnóstico de espina bífida

En la década de 1970, el tamizaje de la espina bífida fetal se realizaba por estudios en sangre de las embarazadas. Durante el segundo trimestre de embarazo, se realizaba

la medición de los niveles de alfafetoproteína (AFP), que es un elemento producido por el hígado y la vesícula vitelina. Los primeros estudios de la evaluación de AFP encontraron niveles elevados en líquido amniótico, cuando fueron analizados de forma retrospectiva en neonatos con defecto de cierre de tubo neural; posteriormente, se encontró que esta elevación era detectable en la sangre materna. Se consideraron niveles elevados cuando estaban por encima de 2.5 múltiplos de la mediana (MoM), sin embargo, esta elevación puede observarse en otras patologías fetales, como defectos de cierre de pared abdominal (gastrosquisis u onfalocele), así como en otros defectos de cierre de tubo neural, como acrania o cráneo-raquisquisis o incluso pérdida fetal o embarazo múltiple, por lo tanto, se concluyó que no es un marcador específico para defectos del tubo neural (TN), ni siquiera predictivo para EB.

Ante la elevación de los niveles de AFP en suero materno, eran necesarios estudios adicionales para sustentar el diagnóstico de espina bífida, por lo que se complementó con los ultrasonidos y los marcadores bioquímicos en líquido amniótico, entre los que destaca la medición de la actividad de la acetilcolinesterasa en líquido amniótico, obtenido por amniocentesis (5). Con el mejoramiento en la calidad de imagen ecográfica y la experiencia adquirida por los operadores, el ultrasonido se ha convertido en el estándar de oro para diagnosticar defectos de cierre de tubo neural, por lo que los marcadores bioquímicos están en desuso.

Tipos de defecto

Existen diferentes formas de presentación clínica de la EB. Se registran defectos de tamaño variable fácilmente identificables, como los recubiertos por un quiste en la

región dorsal o los que se presentan sin quiste, en los que el tejido neural queda expuesto libremente al líquido amniótico.

Estas alteraciones deben ser consideradas como:

- a) Defectos abiertos, únicamente recubiertos por la piel, son el 85-90 % de los casos, hay pérdida de líquido cerebroespinal hacia la cavidad amniótica, (1). Algunos casos se identifican por la presencia de un quiste dorsal con una membrana delgada cubriendo el defecto, por donde se fuga líquido cerebroespinal, con o sin tejido neural en su interior, correspondiendo a mielomeningocele o meningocele, respectivamente. Otros defectos abiertos carecen de quiste dorsal o membrana visible y por lo tanto, el canal medular y las raíces nerviosas se encuentran expuestos libremente en contacto con el líquido amniótico. denominandose mielosquisis o raquisquisis;
- b) Los defectos cerrados (menos prevalentes) son todas aquellas formas de presentación clínica con una alteración

ósea cubierta por piel, en los que no se fuga líquido cerebroespinal. En este grupo se identifican los que tienen quiste con meninges (meningocele cerrado) o los que presentan tejido graso en su interior (lipomas). También, la espina bífida oculta, donde existe un defecto esencialmente óseo con falta de cierre del arco vertebral, sin presencia de quiste o raíces nerviosas expuestas, cubiertos siempre por piel. Estos casos requieren de un alto nivel de experiencia del explorador para ser sospechados en la vida fetal; en general, el diagnóstico se realiza después del nacimiento.

Mención aparte merece una forma de presentación clínica, donde se aprecia por ecografía un defecto de cierre de tubo neural con forma de quiste dorsal, pero que en realidad se trata de un lipoma con presencia de tejido graso subcutáneo, que se extiende hasta la medula espinal. Es un defecto cubierto por piel, que no produce cambios intracraneales. Estas diferentes formas de presentación clínica se muestran en la **Figura 1.**

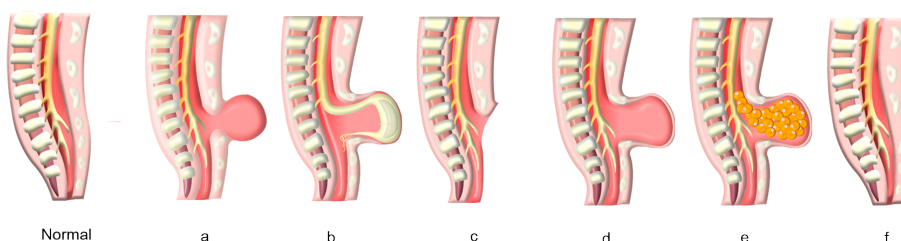


Figura 1.- Formas de presentación clínica de espina bífida. a) Se observa quiste dorsal sin tejido nervioso en su interior que corresponde a meningocele; b) Exposición de tejido neural con protrusión de meninges (mielomeningocele); c) Exposición directa de tejido neural sin quiste (raquisquisis); d) Meningocele cubierto por piel; e) Quiste dorsal con presencia de lipoma; f) Espina bífida oculta: se observa tejido neural y meninges con arco vertebral incompleto. a b y c son defectos abiertos, mientras que d, e, y f son defectos cerrados.

Fisiopatología

Embriológicamente, el tubo neural cierra en la región lumbosacra entre el día 26-28 post-fecundación. La espina bífida abierta (EBA) se caracteriza por exposición del tejido neural (médula espinal, meninges, raíces nerviosas) a la cavidad amniótica. En estos casos, el desarrollo y diferenciación del tejido neural es normal en las primeras semanas de gestación; sin embargo, conforme la edad gestacional avanza, las características bioquímicas del líquido amniótico cambian provocando un ambiente toxico para el tejido expuesto, lo cual produce hemorragia de la médula, afección de las raíces nerviosas, interrupción de las conexiones axonales y pérdida de la función motora (1).

El daño a las raíces nerviosas es evolutivo y puede demostrarse con cambios histopatológicos desde las 16 semanas de gestación. La fuga de líquido cerebroespinal por el defecto, genera cambios anatómicos severos a nivel intracraneal y en la homeostasis del líquido a nivel cerebral, condicionando riesgo de ventriculomegalia progresiva. Como consecuencia, se desarrolla hidrocefalia en más del 90% de los neonatos afectados (1). Los cambios anatómicos intracraneales provocados por la EBA, demostrables por estudios de imagen son: a) obliteración de la fosa posterior con tracción de las estructuras del rombencéfalo a foramen magno, anomalía llamada “malformación de Chiari II”; b) modificación de la forma del cráneo (cráneo en forma de limón), característica asociada a la hipotensión intracraneal.

Otros hallazgos son: a) disminución o ausencia del espacio subaracnoideo, que ordinariamente está ocupado por líquido cerebro espinal, condición descrita como “cerebro seco” (6); b) fenómenos

vasculares adaptativos, como la presencia de redistribución de los flujos cerebrales, manifestada por vasodilatación cerebral, disminución del índice cerebro placentario o aumento del índice umbilico-cerebral, condición que está presente en cerca del 15% de los fetos con EBA, como fue descrito por nuestro grupo (7); c) modificación del ángulo interpeduncular asociado a fuga de líquido cerebral, hallazgo demostrable solo por resonancia magnética (8).

La espina bífida cerrada (EBC) es una forma de presentación clínica que corresponde al 10-15 % de los casos de espina bífida, conlleva cambios a nivel de la columna, sin evidencias a nivel intracraneal, lo cual se debe a que el defecto se encuentra cubierto por piel, que es un tejido impermeable, por lo que no permite la fuga de líquido por el defecto, evitando así las modificaciones anatómicas intracraneales típicas de la espina bífida abierta; por lo tanto, los casos de EBC son considerados de buen pronóstico para la función motora y neurológica. La combinación que sustenta el diagnóstico de EBC es la presencia de defecto vertebral visible, pero sin cambios intracraneales.

Tamizaje ecográfico del sistema nervioso central (9,10): con un equipo de adecuada resolución y entrenamiento básico, se puede alcanzar tasas de detección de espina bífida abierta en el 100% de los casos. Cuando en paralelo se hallan defectos intracraneales se llega al 85% de los casos.

Hay tres cortes axiales a nivel del cráneo, sugeridos para obtener dicha tasa de detección: a) superior transventricular; b) transtalámico; c) inclinación a la parte posterior para identificar las estructuras del rombencéfalo (**Figura 2**).

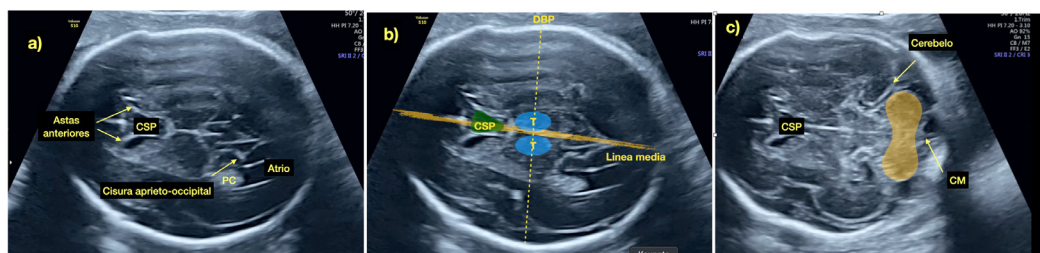


Figura 2.- Tamizaje de alteraciones del SNC en cortes axiales en segundo trimestre sugerido por la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG), a) corte transventricular; b) corte transtalámico; c) corte transcerebelar (12) CSP= cavum septum pellucidum, PC= plexo coroideo, T= talamo, CM: cisterna magna

El tamizaje ecográfico debe incluir también la evaluación de la columna vertebral en corte sagital, idealmente con la columna en posición anterior, es decir, cercana al transductor para mejorar la identificación de los cuerpos vertebrales, la medula espinal y la piel (**Figura 3**). El corte sagital requiere colocar el transductor en el eje longitudinal de la columna; el reto consiste en ubicar la posición del dorso, llevar el transductor a esa región y conseguir colocarlo de tal forma que sea visible el canal medular, la medula espinal y los cuerpos vertebrales con la correspondencia de los procesos transversos.



Figura 3.- Evaluación de columna vertebral normal en un plano sagital (feto sano), se observa integridad de la piel (línea gris), cuerpos vertebrales desde la región torácica hasta la región sacra (flechas), el canal medular y la identificación de la parte final de la medula espinal (cono medular) a nivel de vertebrae lumbares (*).

Diagnóstico ecográfico de EBA

Los cortes ecográficos útiles en el diagnóstico de espina bífida son:

- En el corte axial transventricular se puede detectar ventriculomegalia, un hallazgo que puede estar presente en un rango de 46-69% al momento del diagnóstico (1) y hasta en el 90% de los recién nacidos con espina bífida abierta (EBA) (4).
- A nivel del plano transtalámico se puede detectar disminución del tamaño del diámetro biparietal (DBP) y de la circunferencia cefálica (CC) en más del 50% de los casos, un hallazgo que ha sido descrito desde el primer trimestre y que es habitual observar al momento del diagnóstico en ecografía morfológica de segundo trimestre (11,12). En el corte transtalámico también se puede visualizar el signo de cráneo en limón;
- En el tercer plano con evaluación a la parte occipital del cráneo (corte transcerebelar) se detecta el signo ecográfico cerebelo en banana, que revela la disminución del diámetro transverso del cerebelo y la obliteración de fosa posterior.

Ante la sospecha de EBA se debe extender la evaluación de las estructuras intracraneales y de la columna. En 1986 se describen por primera vez los signos clásicos de “cráneo en

limón y cerebelo en banana”, como hallazgos ecográficos craneales de defectos espinales abiertos (13).

El cráneo en limón es una deformidad de la forma ecográfica del cráneo en cortes axiales, caracterizado por aplanamiento de los huesos frontales asociado a la fuga de

líquido por el defecto y a la hipotensión intracraneal consecuente. El cerebelo en banana es un cambio de la forma anatómica normal del cerebelo, observando convexidad de los hemisferios cerebelares, identificada en cortes axiales que simula una banana, deformidad secundaria a la fuga de líquido cefaloraquídeo (**Figura 4**).

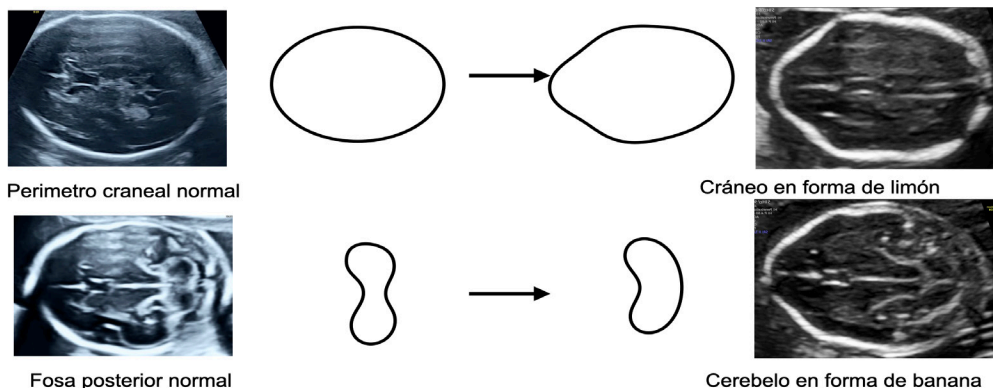


Figura 4.- Representación gráfica de las anomalías intracraneales: cráneo en forma de limón y cerebelo en forma de banana se obtienen en cortes ecográficos axiales. Se incluye la imagen ecográfica normal como referencia

Otro de los hallazgos ecográficos del segundo trimestre detectables en cortes axiales es la presencia de ventriculomegalia,

habitualmente bilateral y en algunas ocasiones con dilatación del tercer ventrículo (**Figura 5**).

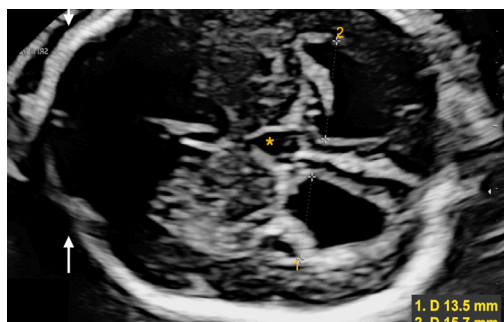


Figura 5.- Evaluación de los ventrículos laterales en cortes axiales, se detecta ventriculomegalia bilateral, con dilatación de la parte posterior del tercer ventrículo (*) y modificación de la forma del “cráneo en limón” (flechas).

La confirmación diagnóstica de EBA es mediante la visualización ecográfica directa del defecto espinal al identificar la presencia del quiste, raíces nerviosas y el nivel anatómico del defecto óseo. Para establecer el nivel anatómico de la lesión mediante ecografía 2D se identifica en un corte sagital medio, el ultimo cuerpo vertebral visible en la región sacra (S4) y de forma ascendente se enumeran los cuerpos vertebrales, se identifican el número de vertebrales afectadas, su localización y la extensión del defecto (**Figura 6**).

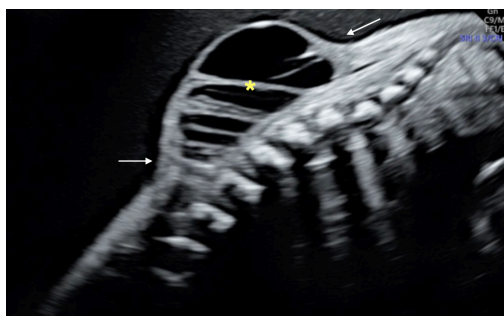


Figura 6.- Ecografía sagital de la columna lumbosacra donde se identifica espina bífida abierta con presencia de raíces nerviosas en su interior (*), se resaltan los límites superior e inferior del defecto (flechas) el cual corresponde a un mielomeningocele.

Mediante la evaluación directa de la columna se pueden identificar y categorizar los diferentes tipos de defecto de cierre de tubo neural. Es posible diferenciar con claridad los defectos cubiertos por quiste

(mielomeningocele o meningocele) de aquellos donde el tejido nervioso se encuentra expuesto libremente al líquido amniótico (mielosquisis o raquisquisis) (Figura 7).

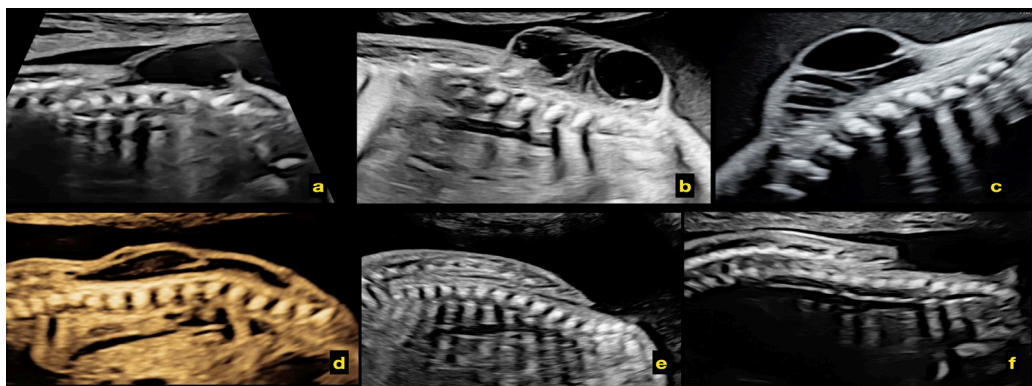


Figura 7. Diferentes formas de presentación ecográfica de espina bífida abierta. a) quiste sin raíces nerviosas corresponde a meningocele; b) y c) quiste con identificación de raíces nerviosas en su interior, que corresponde a mielomeningocele; d) mielomeningocele plano con membrana que lo recubre y algunas raíces nerviosas; e) y f) defectos lumbosacros tipo mielosquisis (raquisquisis) donde se observa contacto del canal medular con el líquido amniótico sin membrana que lo cubra.

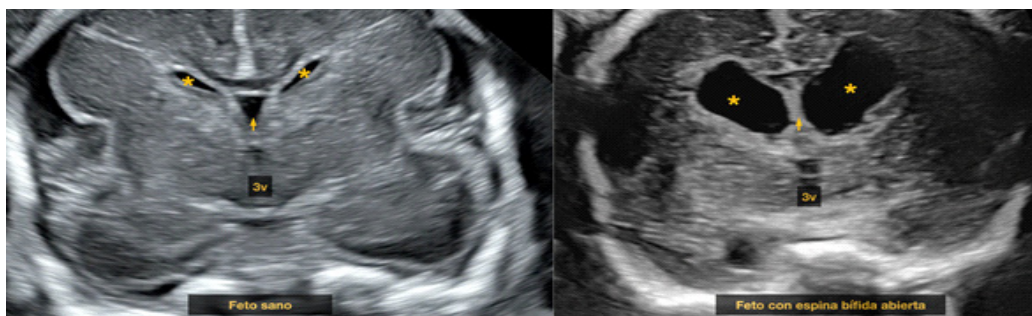


Figura 8.- Neurosonografía fetal con evaluación de cortes coronales en segundo trimestre donde se identifican astas anteriores de los ventrículos laterales (*) ventriculomegalia de astas anteriores de los ventrículos laterales, se coloca feto sano como referencia.

Neurosonografía dirigida.

La exploración avanzada del SNC en vida fetal (Neurosonografía) permite complementar el diagnóstico de EBA mediante la realización de diferentes planos ecográficos intracraneales, donde se pueden identificar y medir el diámetro ventricular de astas anteriores y posteriores, evaluar el desarrollo de la corteza cerebral (**Figura 8**). (10) Por otra parte, mediante cortes sagitales y parasagitales, se pueden obtener la identificación de las estructuras de línea

media, entre las que destacan el cuerpo calloso, mesencéfalo, tercer ventrículo, y tallo cerebral. Al evaluar el cuerpo calloso, se pueden observar anomalías en más del 70 % de los casos de EBA (14) como la agenesia parcial, hipoplasia o engrosamiento anormal referida como displasia (**Figura 9**). En este mismo plano sagital se puede identificar también las estructuras de la fosa posterior como el vermis de cerebelo y las modificaciones del mesencéfalo y rombencéfalo, con tracción hacia el foramen magno. (**Figura 10**).

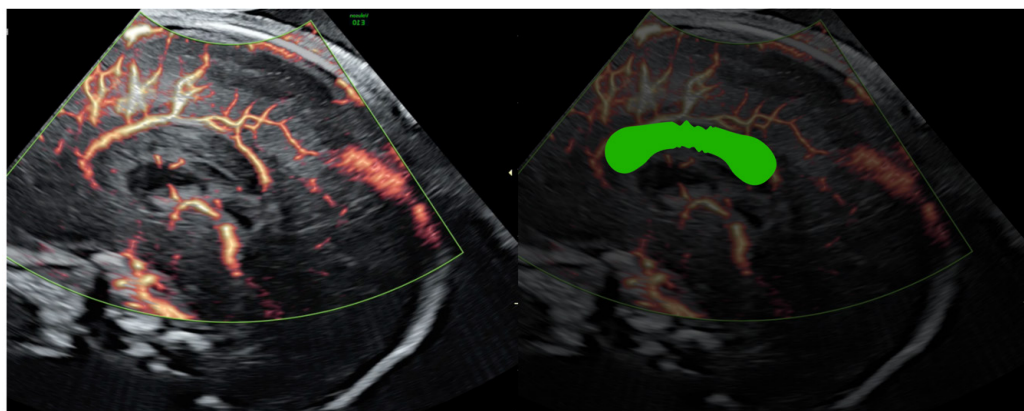


Figura 9. Plano sagital en evaluación de neurosonografía fetal, se observan los cambios anatómicos en fosa posterior con tracción de las estructuras hacia el foramen magno, con adelgazamiento del tallo cerebral y elongación del mesencéfalo, se hace una representación gráfica identificando las estructuras de línea media más representativas, y se incluye la evaluación de un feto sin espina bífida como comparación

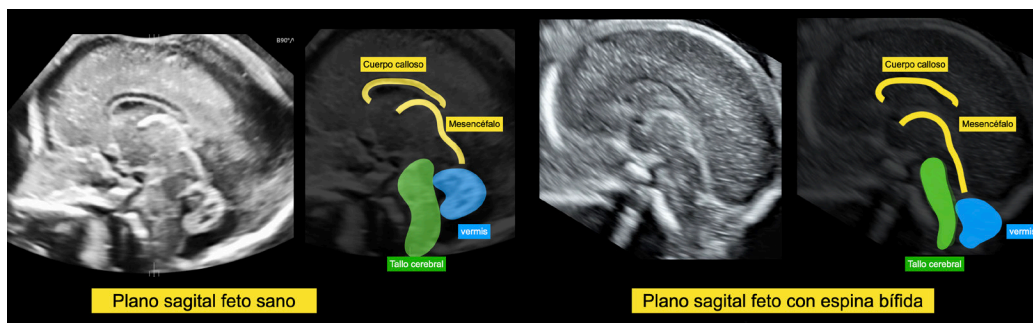


Figura 10.- Plano sagital en evaluación de neurosonografía fetal, se observan los cambios anatómicos en fosa posterior con tracción de las estructuras hacia el foramen magno, con adelgazamiento del tallo cerebral y elongación del mesencéfalo, se hace una representación gráfica identificando las estructuras de línea media mas representativas, se incluye evaluación de feto sano como comparación.

Evaluación avanzada de la columna vertebral

El complemento con cortes avanzados en la columna vertebral con ecografía, permite incrementar la precisión diagnóstica en espina bífida. El tamizaje recomendado de la columna por ISUOG, que inicialmente detecta el defecto en cortes sagitales, se complementa con evaluación en cortes axiales y cortes coronales (10), donde el uso de la imagen por volumetría permite mejorar la evaluación (**Figura 11**). Se identifica en cortes coronales el sitio de apertura de los arcos vertebrales. Se observa una imagen en huso, donde se identifica la extensión del defecto con el número de vértebras afectadas, además

de herramientas de volumetría que permiten el perfeccionamiento de la detección del nivel anatómico, la observación del defecto y la extensión del mismo (**Figura 12**), por la posibilidad de tener una vista panorámica con referencias anatómicas identificables, como la presencia de la última costilla articulada (T12) o las crestas ilíacas (L5). La detección del nivel anatómico del defecto tiene importancia clínica, ya que junto con el nivel funcional, tiene valor pronóstico de la actividad motora en extremidades inferiores, planeación de reparación neuroquirúrgica en casos seleccionados y asesoramiento a las familias sobre el pronóstico postnatal de la función motora. (15)

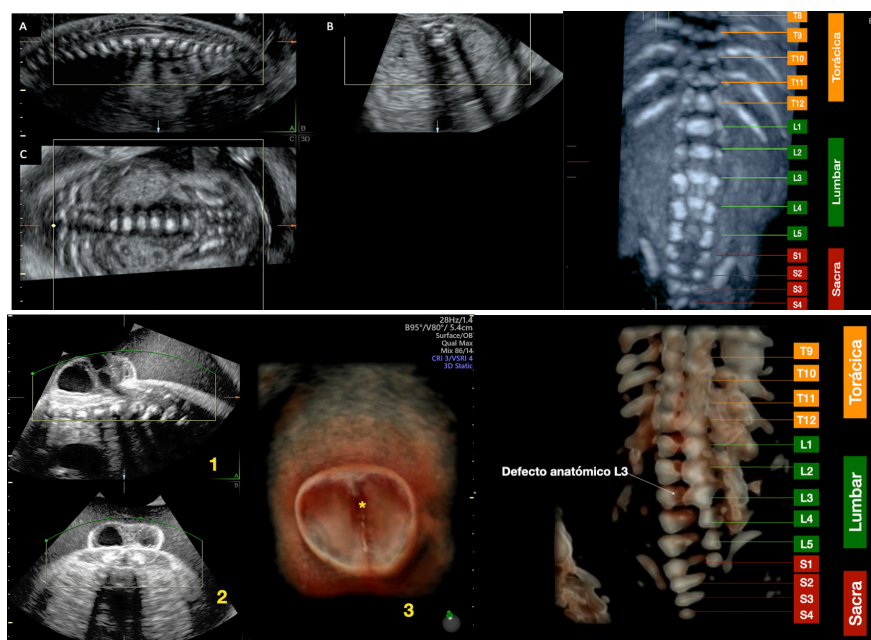


Figura 11. Exploración de la columna vertebral normal y patológica mediante técnicas de volumetría. Adquisición de una imagen en plano sagital (A) se pueden obtener los complementos en cortes axiales (B) y coronales (C), esta misma información puede utilizarse para realizar una reconstrucción 3D que permite tener un mejor acercamiento a la detección de la anatomía de la columna por segmentos; 1) exploración de un feto con EBA en plano sagital, 2) se observa la reconstrucción en plano coronal y reconstrucción de superficie donde se identifica el quiste, la placoda (asterisco) y la reconstrucción 3D para identificación del nivel anatómico del defecto.

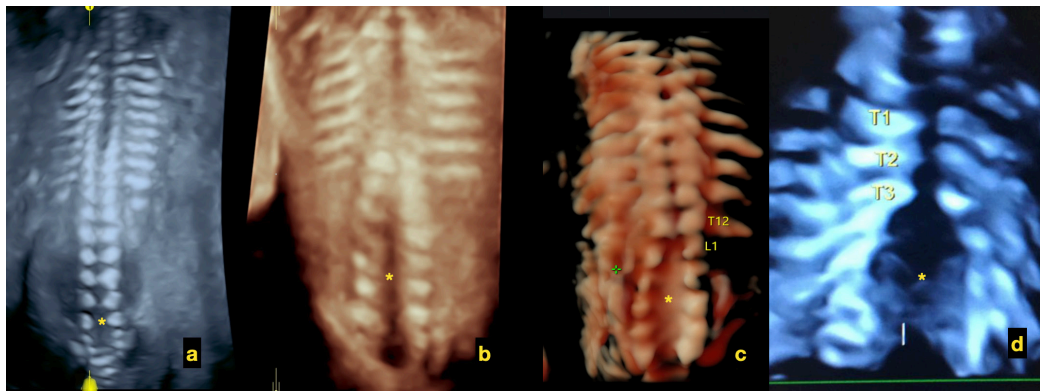


Figura 12. Imágenes de reconstrucción 3D donde se perfecciona la identificación anatómica de espina bífida (*): a) defecto sacro; b) defecto lumbar; c) defecto identificado en primera vertebra lumbar (L1); d) defecto torácico.

Terapia intrauterina

En vida fetal existe daño progresivo de las raíces nerviosas asociado a su exposición al líquido amniótico, partiendo de este concepto, se ha explorado la posibilidad del cierre del defecto en vida intrauterina para aminorar el daño neurológico. La corrección intrauterina por cirugía fetal mostró sus beneficios en series de casos y en el estudio aleatorizado del manejo prenatal de mielomeningocele (MOMS) (4), donde se demostró que la cirugía prenatal disminuye el riesgo de progresión a hidrocefalia, disminuye la necesidad de requerir válvula de derivación ventriculoperitoneal y aumenta la posibilidad de movilización independiente de los infantes afectados, preservando la función motora en un porcentaje de los fetos operados. Sin embargo, es una cirugía abierta con anestesia general materna, por tanto, tiene riesgos maternos y obstétricos asociados, por lo que es fundamental realizar una correcta selección de los casos que se pueden beneficiar de este procedimiento. Para disminuir los riesgos obstétricos, se han desarrollado nuevas técnicas de cirugía fetal menos invasivas. En nuestro grupo, se ha desarrollado la técnica de microneurocirugía

fetal, en la cual, reduciendo el tamaño de la histerotomía a 1.5-2 cm (la histerotomía clásica es de 6-8 cm), se disminuyen los riesgos maternos del procedimiento y se mejoran los resultados perinatales, manteniendo los beneficios neurológicos (16).

Marcadores de primer trimestre

El revolucionario avance en la calidad de imagen ecográfica ha contribuido a facilitar el diagnóstico de espina bífida a menor edad gestacional. La evaluación directa de la columna en primer trimestre es un reto, ya que el tamaño diminuto impide diagnosticar defectos pequeños sin cambios en la curvatura de la columna. En una serie de más de 61,000 pacientes embarazadas, ninguno de los 29 casos de EBA fue diagnosticado en primer trimestre, mientras que 29/29 casos se observaron en el segundo trimestre, fortaleciendo esta época como la etapa de elección (9); sin embargo, Singelaki y cols (17) en una serie de 100,000 embarazadas detectaron 59 casos de EBA, de los cuales detectaron 35 (59%) en primer trimestre y 24 (41%) de ellos en segundo trimestre, fortaleciendo que en el primer trimestre se podrían detectar más del 50 % de los casos y

el 100% en el segundo trimestre (17). Otros autores, (7,12,17) han explorado diferentes signos ecográficos en el primer trimestre, tanto en planos sagitales como en axiales. El marcador ecográfico más importante en primer trimestre es la translucencia intracraneal (TI) o mejor conocido como cuarto ventrículo, que se obtiene en el plano sagital. Cuando hay defecto abierto de la columna, el cuarto ventrículo se desplaza hacia la parte posterior, por lo que no se observa la translucencia intracraneal (**Figura 13**).

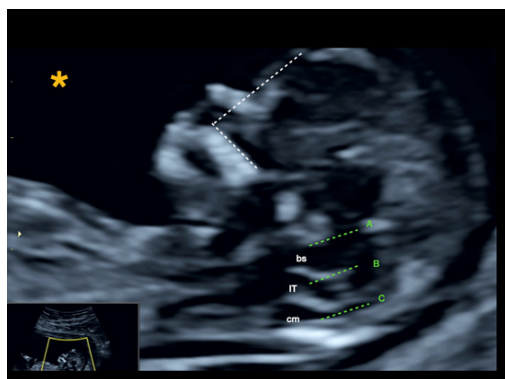


Figura 13. Ecografía de primer trimestre de la cabeza fetal en plano sagital (asterisco) en donde se identifican el ángulo facial (línea punteada), el tallo cerebral (bs), la translucencia intracraneal (IT) y la cisterna magna (cm); se trazan tres líneas que delimitan diámetro del tallo cerebral (A y B) y hueso occipital (C).

CONCLUSIONES

La espina bífida abierta es una enfermedad grave que produce morbilidad importante postnatal en todos los fetos afectados.

Es la anomalía más común del SNC que puede ser detectable en vida fetal en la totalidad de los casos, por los cambios anatómicos que produce a nivel intracraneal, entre los que destacan cráneo en limón, cerebelo en banana, microcefalia, ventriculomegalia.

El diagnóstico puede ser realizado o sospechado desde el primer trimestre y la totalidad de los casos podrían detectarse con tamizajes apropiados, que se realicen a todas las pacientes embarazadas.

El diagnóstico oportuno abre la posibilidad a terapia fetal para corrección del defecto, lo cual mejora sustancialmente el pronóstico postnatal.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrew C., Scot A., Chitty L., Fletcher, J., Homblock G., Shaw, G. Spina Bifida. *Nature* (2015) 2016: 1-18.
- Chaoui R., Benoit B., Frenzel W., Heling K., Landforf B., Pietzch K. Ratio of fetal choroid plexus to fetal size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2020) 126: 81-86.
- Cruz Martinez, R. *Ecografía Fetal*. Fundación Medicina Fetal Mexico (2022).
- Cruz-Martinez, R., Chavelas-Ochoa, F., Martinez-Rodriguez, M., Aguilar Vidales, K., Gamez Varela, A., Luna Garcia, J. Mar, J. Open Fetal Microneurosurgery for Intrauterine Spina Bifida Repair. *Fetal Diagn Ther.* (2021) 48:163-173
- Gotha, L. Fetal spina bifida: What we tell the parents. *Prenatal Diagnosis* (2020) 1-9.
- ISUOG. Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound in Obstet. Gynecol.* (2020) 56: 476-484.
- ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system: Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound in Obstet. Gynecol.* (2021)

- 661-671.
10. ISUOG practice guidelines (updated): performance of routine mid trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2022) 840-856.
11. Kh N., SG G. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *The Lancet* (1986) 72-74.
12. Kunpalin, Y., Deprest, J., Papastefanou, I., Bredaki, E., Sacco, A., Russo, F., Luc, D. Incidence and patterns of abnormal corpus callosum in fetuses with isolated spina bifida aperta. *Prenatal Diagnosis* (2020) 1-8.
13. Maiz N., Arevalo S., Garcia-Manau P., Melendez M., Gine C., Rodo C., Carreras E. Presurgery motor level assessment for prediction of motor level at birth in fetuses undergoing prenatal repair of open spina bifida: time to abandon anatomical level in counseling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2023) 61: 728-733
14. Martinez Rodriguez, M., Luna Garcia, J., Lopez Briones, H., Villalobos Gomez, R., Saldivar Rodriguez, D., Gamez Varela, A., Cruz Martinez, R. Brain Doppler abnormalities in fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2022) 35: 8097-8102.
15. Scottt, A. N., Elizabeth, T., Jonh, B., Pamela, B., Mark, J., Jody, F. . A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N. Engl. J. Med.* (2011) 993-1004.
16. Sepulveda, W., Wong, A., Sepulveda, F., Alcalde, J., Devoto, J., & Otayza, F. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Childs Nerv Syst*, (2017) 1083-1099.
17. Sepulveda, F., Quezada, F., Montoya, F., Sepulveda, W. Interpeduncular angle: A new parameter for assessing intracranial hypotension in fetuses with spinal dysraphism. *Prenat Diagn.* (2021) 41: 942-948
18. Suresh, S., Surdathan, S., Rangaraj, A., Indrani, S., & Cuckie, H. (2019). Spina bifida screening in the first trimester using ultrasound biparietal diameter measurement adjusted for crown-rump length or abdominal circumference. *Prenatal Diagnosis*, (2019) 314-318.
19. Syngelaki, A., Hammami, A., Bower, S., Zidere, V., Akolekar, R., Nicolaides, K. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2019) 468-476.
20. Tennant, P., Pearce, M., Bythell, M., Ranking, J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*, (2010) 375: 649-656
21. Vagisha, P., Lara, G., Nimrah, A., Kulkarni, A., Church, P., Drake, J., Van Mieghem, T. Fetal spina bifida: What we tell the parents. *Prenatal Diagnosis*. (2020) 1-9.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Rogelio Cruz

rcruz@medicinafetalmexico.com

Guadalajara. México

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

