



REVISTA LATINOAMERICANA DE PERINATOLOGÍA

Órgano Oficial de la

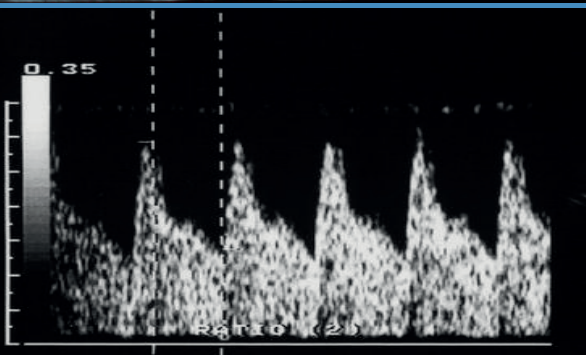
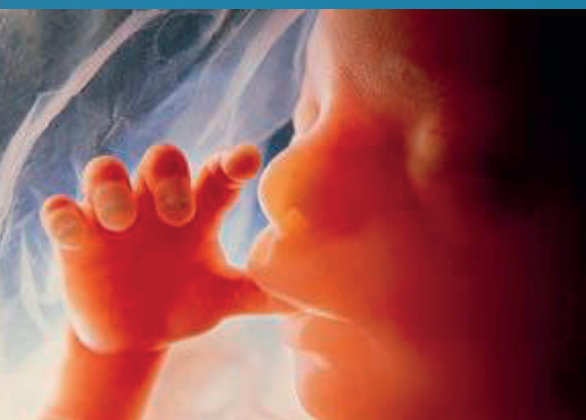
Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal

ISSN print: 1390-8480

ISSN online: 1390-8499

Rev Latin Perinat 2025, 28 (1)

Fundada en 1982



MENSAJE DEL EDITOR
INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

ARTICULO POR INVITACIÓN
FISIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA DE ACUERDO A LA VISIÓN INMUNOLÓGICA

ARTÍCULOS ORIGINALES
NUEVA TÉCNICA DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA PARA EL ABORDAJE DEL ESPECTRO DE PLACENTA ACRETA

EVALUACIÓN DEL FLUJO HEMODINÁMICO EN EL ISTMO AÓRTICO, COMO PREDICTOR TEMPRANO DE EVOLUCIÓN PERINATAL ADVERSA

CONSECUENCIAS DE LA MALARIA EN EL PERIODO PERINATAL

NOMOGRAMA DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO FETAL IZQUIERDO MODIFICADO

ARTÍCULOS DE REVISIÓN
EMBARAZO EN EXTREMOS DE LA EDAD REPRODUCTIVA

ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO. ¿ES POSIBLE EL MANEJO AMBULATORIO?

REPORTE DE CASOS
DIAGNOSTICO Y MANEJO DE TUMORES ANEXIALES DURANTE EL EMBARAZO

TUMORES ANEXIALES Y EMBARAZO.

EPIGENÉTICA E INMUNOLOGÍA PERINATAL
INFLUENCIA EPIGENÉTICA EN EL SISTEMA INMUNE HUMANO DURANTE LA GESTACIÓN NORMAL

TERAPIA Y CIRUGIA FETAL
TERAPIA FETAL EN TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR

Indexada:

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



PARTO vs CESAREA

**Estrategias emergentes para volver al
nacimiento natural**



CAPITULOS LÍDERES

67 autores de 14 países

Posición vertical en el trabajo de parto

Hipnoparto: control del dolor del trabajo de parto mediante hipnosis

Reanimación fetal intrauterina

Parto vs Cesárea

Manejo quirúrgico conservado en acretismo placentario

daltonavilagamboa@hotmail.com

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

**CONSEJO EJECUTIVO
MIEMBROS FUNDADORES**

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

PAST PRESIDENTES

Dr. Samuel Karchmer
Dr. Dalton Ávila Gamboa
Dr. José Garrido
Dr. Marcelo Zugaib
Dr. Arnaldo Acosta
Dr. Soubhi 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. 2025, 28 (1))
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. Mariana Rodríguez (URUGUAY)
marianela@fmed.edu.uy
Departamento de Neonatología. Hospital de Clínicas.
Montevideo

ASESORES

Dr. Ricardo García 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. Cirugía 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. Cirugía Fetal
Centro de Diagnóstico y Cirugía 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. 2025, 28 (1)

**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.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJE DEL EDITOR	1
INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y PUBLICACIÓN CIENTÍFICA	
Fernando Avila Stagg (Ecuador)	
ARTICULO POR INVITACIÓN	
FISIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA DE ACUERDO A LA VISIÓN INMUNOLÓGICA	5
Lay Salazar, Samuel Karchmer, Dalton Avila (Cuba, México, Ecuador)	
ARTÍCULOS ORIGINALES	
NUEVA TÉCNICA DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA PARA EL ABORDAJE DEL ESPECTRO DE PLACENTA ACRETA	15
Bernardo Enríquez Guillén, Kevin Luna Moreno, César Aguilar Torres, Edgar Mariñelarena Carrillo, Javier Chacón Lechuga, Javier Camarillo-Cisneros (México)	
EVALUACIÓN DEL FLUJO HEMODINÁMICO EN EL ISTMO AÓRTICO, COMO PREDICTOR TEMPRANO DE EVOLUCIÓN PERINATAL ADVERSA	25
Nina Blanco Ramírez, Joneidys Malavé Palacios, Luis Cadena León, Jeiv Gómez Marín, Carlos Cabrera Lozada (Venezuela)	
CONSECUENCIAS DE LA MALARIA EN EL PERIODO PERINATAL	43
Ana Somarriba, Yamile Alfonso Guillen, Luis Solís (Nicaragua)	
NOMOGRAMA DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO FETAL IZQUIERDO MODIFICADO	49
Nathali Arismendi, Rosaura Alfonso, Carmen Sarmiento, Jeiv Gómez, Carlos Cabrera Lozada. (Venezuela)	
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
EMBARAZO EN EXTREMOS DE LA EDAD REPRODUCTIVA	63
Saulo Molina-Giraldo, Natalia Torres-Valencia (Colombia)	
ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO. ¿ES POSIBLE EL MANEJO AMBULATORIO?	81
María del Mar Molina Hita, Judit Serón Navas , Susana Ruiz Durán , Alberto Puertas Prieto. (España)	

REPORTE DE CASOS	
DIAGNOSTICO Y MANEJO DE TUMORES ANEXIALES DURANTE EL EMBARAZO	103
Luis Grullon Jorge, Fernando Avila Stagg, Luis Grullón Estrella. (Rep. Dominicana, Ecuador)	
TUMORES ANEXIALES Y EMBARAZO.	109
Pedro Beltrán Peñaloza, Carmen Chávez Gaxiola, Alejandra Iracheta Arias, María Rodríguez Valdez, Oscar Javier Coronado López, Fidel García , Miguel González Nazar (México)	
EPIGENETICA E INMUNOLOGÍA PERINATAL	
INFLUENCIA EPIGENÉTICA EN EL SISTEMA INMUNE HUMANO DURANTE LA GESTACIÓN NORMAL	117
Dalton Avila, Lay Salazar, Samuel Karchmer (Ecuador, Cuba, México)	
TERAPIA Y CIRUGIA FETAL	
TERAPIA FETAL EN TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR	135
Dalton Avila, José Garrido, Hernando Severiche, Samuel Karchmer (Ecuador, Rep. Dominicana, Colombia , México)	

MENSAJE DE LOS EDITORES

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y PUBLICACIÓN CIENTÍFICA ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND SCIENTIFIC PUBLICATION

Fecha de recepción: marzo 1, 2025
Fecha de aceptación: marzo 15, 2025

Cómo citar este artículo:

Avila Stagg F. Inteligencia artificial y Publicación científica. Rev Latin Perinat. (2025) 28 (1) 1-3

Las principales revistas científicas en el campo médico, afirman que la llegada de nuevas tecnologías sanitarias asociadas con la inteligencia artificial serán el mayor cambio en la forma en que se brinda la atención médica en nuestra historia como civilización (1, 2).

A todo nivel, se ha venido utilizando las siglas IA con mayor cotidianidad y el campo académico no ha sido la excepción. Con más frecuencia se pueden encontrar términos como ChatGPT, Bing, Bard, Grandes Modelos de Lenguaje (LLM del inglés Large Language Models), Chatbots, Inteligencia Artificial generativa (Generative AI) en la literatura médica.

Actualmente, las tecnologías de IA que permiten ayudar a los autores a mejorar la preparación y la calidad de sus artículos para ser enviados para publicación a las revistas científicas están aumentando de manera exponencial en cantidad y sofisticación. Esto incluye, herramientas para ayudar con la escritura, la gramática, el lenguaje, la bibliografía, el análisis estadístico y los

lineamientos para las guías o consensos.

Los editores y casas editoriales también utilizan herramientas asistidas por IA para un sin número de propósitos, como detectar problemas en los envíos (p. ej., plagio, manipulación de imágenes, controversias éticas), clasificar los envíos, validar referencias, editar y codificar contenido para su publicación en diferentes medios y facilitar la posterior búsqueda y accesibilidad a la publicación (3).

Sin un análisis cuidadoso, podría parecer atractivo dejar que los LLM se hagan cargo de parte del proceso de redacción de tareas, que pueden parecer insignificantes o que podrían requerir un mayor esfuerzo para realizarlas.

Por esta razón, la Revista Latinoamericana de Perinatología considera necesario publicar una guía sobre el uso responsable de estas herramientas por parte de autores e investigadores en publicaciones académicas. (4, 5) Estas políticas impiden la inclusión de herramientas de inteligencia artificial

no humanas como autores y exigen informes transparentes sobre el uso de dichas herramientas en la preparación de manuscritos, artículos científicos y otros contenidos; sobre todo cuando se utilizan en investigaciones enviadas para publicación.

En caso de utilizar imágenes creadas mediante herramientas de IA, debe ser informado en el artículo enviado a la mesa editorial de la revista y no deben usarse para crear imágenes de tipo clínico como provenientes de pacientes, solo para enseñar o explicar de forma gráfica parte del contenido del artículo. En todos estos casos, los autores deben asumir la responsabilidad de la integridad del contenido generado por estos modelos y herramientas (4, 5).

REQUISITOS PARA LOS AUTORES

Los autores deben enviar junto con el contenido de su artículo la siguiente información referente al uso de algún tipo de IA.

¿Durante el desarrollo de este artículo utilizó IA, algún modelo de lenguaje, de aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar en la creación o edición de cualquiera de los contenidos de este artículo (por ejemplo, texto, tablas, figuras, videos)? (Nota: esto no incluye herramientas básicas para revisar gramática, ortografía, referencias, etc.)

Si su respuesta es afirmativa, deberá realizar los siguientes pasos:

En la sección de Material y Métodos, proporcionar una descripción del contenido generado por IA que utilizó para el desarrollo de su artículo y el nombre del modelo o herramienta utilizada, los números de versión, extensión, el fabricante y la URL de la IA.

En la sección de Reconocimientos, debe confirmar que asume la responsabilidad de la integridad del contenido generado por estas herramientas y que ha proporcionado una descripción de dicho contenido generado y el nombre del modelo o herramienta utilizada, los números de versión, extensión, fabricante.

REQUISITOS PARA LOS REVISORES

Muchos han estado experimentando con chatbots generativos y otras herramientas IA durante el proceso de revisión por pares, con algunas experiencias desconcertantes, por ejemplo, que al revisar varias veces el escrito pudiera inventar datos falsos para justificar una respuesta requerida (6).

Hosseini y Horbach (7) al revisar el uso potencial de los LLM en el proceso de la revisión por pares identificaron beneficios potenciales de estas herramientas para mejorar la eficiencia y la productividad en el proceso editorial, la revisión por pares y ayudando en la fatiga del revisor. Sin embargo, concluyeron que “la opacidad fundamental de los datos de capacitación, el funcionamiento interno, el manejo de datos y los procesos de desarrollo de los LLM genera preocupación sobre posibles sesgos, confidencialidad y reproducibilidad de los informes de revisión”.

Las instrucciones para los revisores que van a revisar un artículo deben seguir los siguientes lineamientos en lo referente al uso de IA:

Ingresar cualquier parte del manuscrito, resumen o texto completo de un artículo o su reseña en un chatbot, LLM o herramienta similar es una violación al acuerdo de confidencialidad.

Si utilizó una herramienta de IA como recurso para su revisión de una manera que no viole la política de confidencialidad de la revista, debe proporcionar el nombre de la herramienta y cómo se utilizó. Es importante que cada revisor tenga en cuenta que es el responsable final de todo el contenido de esa revisión.

En la ficha o formulario que el revisor debe llenar posterior a su revisión deberá contestar las siguientes preguntas:

¿Utilizó un chatbot, un modelo de lenguaje o una herramienta similar como recurso durante su revisión? Le recordamos que nuestra política de confidencialidad prohíbe ingresar cualquier parte del manuscrito o su revisión en un chatbot, modelo de lenguaje o herramienta similar.

En caso de ser afirmativa su respuesta, proporcione una descripción del contenido que se creó y el nombre de LLM o herramienta, la versión, los números de extensión y el fabricante en el espacio a continuación. (Nota: esto no incluye herramientas básicas para revisar gramática, ortografía, referencias, etc.)

En los próximos años, a medida que las tecnologías de IA continúen evolucionando y utilizándose rápidamente, será cada vez más necesario analizar y debatir acerca de importantes preocupaciones, por ejemplo, posibles sesgos, cuestiones éticas y derechos de propiedad intelectual del contenido generado por estas herramientas.

La Revista Latinoamericana de Perinatología tiene muy claro como la IA y tecnologías similares están cambiando rápidamente la naturaleza de la creación, generación, revisión y evaluación de

contenidos y probablemente facilitarán la eficiencia de los autores, revisores y editores y continuarán transformando las publicaciones académicas. Es el objetivo de esta revista utilizar estas tecnologías de manera responsable para continuar brindando a los autores y revisores orientación sobre el uso adecuado y transparente de dichas herramientas.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychological Association. (2022). Guidance for Authors, Peer Reviewers, and Editors on Use of AI, Language Models, and Chatbots. Obtenido de <https://apastyle.apa.org/style-grammar-guidelines/paper-format/artificial-intelligence>.
2. The Lancet Digital Health. The impact of digital health interventions on the management of chronic diseases: a systematic review and meta-analysis [Internet]. The Lancet Digital Health; 2023 [cited 2023 Aug 30]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(23\)00090-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(23)00090-0/fulltext)
3. Guest Post: AI and Scholarly Publishing — A View from Three Experts. Scholarly Kitchen. January 18, 2023. Available at: <https://scholarlykitchen.sspnet.org/2023/01/18/guest-post-ai-and-scholarly-publishing-a-view-from-three-experts/>. Accessed September 1, 2023.
4. Flanagan A, Bibbins-Domingo K, Berkwits M, Christiansen SL. Nonhuman “Authors” and Implications for the Integrity of Scientific Publication and Medical Knowledge. JAMA. 2023;329(8):637–639. doi:10.1001/jama.2023.1344
5. JAMA. Instructions for Authors. JAMA. Updated May 23, 2023. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/instructions-for-authors> [Accessed May 25, 2023].

6. Donker T. The dangers of using large language models for peer review. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(7):781. doi:10.1016/S1473-3099(23)00290-6.

7. Hosseini M, Horbach SPJM. Fighting reviewer fatigue or amplifying bias? considerations and recommendations for use of ChatGPT and other large language

models in scholarly peer review. *Res Integr Peer Rev.* 2023;8(1):4. doi:10.1186/s41073-023-00133-

Dr. Fernando Avila Stagg

Especialista en Investigación Científica e Inteligencia Artificial

Editor Asociado Rev Latin Perinat

FISIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA DE ACUERDO A LA VISIÓN INMUNOLÓGICA

PATHOPHYSIOGENESIS OF PREECLAMPSIA ACCORDING TO THE IMMUNOLOGICAL PERSPECTIVE

Dra. Lay Salazar 1

Dr. Samuel Karchmer 2

Dr. Dalton Avila 3

Fecha de recepción: enero 15, 2025

Fecha de aceptación: marzo 1, 2025

Cómo citar este artículo:

Avila D., Salazar L., Karchmer S. Fisiopatogenia de la preeclampsia, de acuerdo a la visión inmunológica. Rev Latin Perinat. (2025) 28 (1) 5-14

RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo multisistémico, específico del embarazo, con una importante morbimortalidad materna, en el que se involucran factores vasculoendoteliales, inmunológicos, nutricionales, genéticos y medioambientales. Se presenta con gran heterogeneidad en su evolución respecto al daño endotelial que precede al diagnóstico clínico, con especial participación del rol de la inflamación en el desarrollo de hipertensión y la preeclampsia. Destaca el papel del Inflamósoma y de las células NK uterinas, cuya disminución se ha asociado con preeclampsia y otras complicaciones. Existe evidencia del rol del sistema inmune en la fisiopatología de este síndrome, por lo que es necesario su conocimiento para llegar a un diagnóstico temprano con el uso de marcadores inmunológicos y así evitar complicaciones.

PALABRAS CLAVES: Respuesta inmune. Preeclampsia. Endotelio. Citoquinas. NK uterinas.

ABSTRACT

Preeclampsia is a multisystem hypertensive disorder specific to pregnancy, with significant maternal morbidity and mortality. Vasculoendothelial, immunological, nutritional, genetic, and environmental factors are involved. It presents with great heterogeneity in its evolution regarding the endothelial damage that precedes clinical diagnosis, with a particular role played by inflammation in the development of hypertension and preeclampsia. The role of the inflammasome and uterine N-cells is notable, the decrease of which has been associated with preeclampsia and other complications. There is evidence of the role of the immune system in the pathophysiology of this syndrome, so its understanding is necessary to achieve an early diagnosis with the use of immunological markers and thus prevent complications.

KEY WORDS: Immune response. Preeclampsia. Endothelium. Cytokines. uterine N-cells.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) representan una de las primeras causas de morbilidad materna y perinatal, pues afectan aproximadamente al 10 % de todos los embarazos, siendo responsables de un 18 % de todas las muertes maternas a nivel mundial (1,2). Dentro de los THE se incluye la hipertensión crónica pre-existente, hipertensión enmascarada, hipertensión gestacional (HG), la preeclampsia (PE) (sola o superpuesta a la hipertensión crónica); la eclampsia, el síndrome de HELLP y otras. (2, 3,4,5,6,7,8,9, 10, 11)

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo multisistémico, específico del embarazo, que afecta a 10% de las gestaciones en el mundo, con una importante morbilidad materna. Se presenta con gran heterogeneidad en su evolución y la existencia del daño endotelial precede al diagnóstico clínico. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos de la PE, incluyendo la isquemia uteroplacentaria crónica, ciertos procesos de inadaptación inmunológica, toxicidad de las lipoproteínas de muy baja densidad, procesos de impronta genética, aumento de la apoptosis o necrosis de los trofoblastos y exagerada inflamación materna en respuesta a los trofoblastos deportados. (1,2, 3,4,5,12)

La PE se define como una HTA que aparece después de las 20 semanas o sobreañadida a hipertensión crónica; y se asocia a uno o más de las siguientes condiciones: proteinuria, disfunción orgánica materna clínica o analítica y disfunción útero placentaria. Dentro de sus complicaciones se pueden presentar Eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia/ruptura hepática,

edema pulmonar, Síndrome de HELLP y ser responsable de la muerte en un 83% de las mujeres con PE. También se asocia con abortos, el parto pretérmino; el crecimiento intrauterino restringido (CIR), muerte fetal, y las complicaciones secundarias al bajo peso al nacer y la prematuridad, también hay un aumento de las complicaciones a medio y largo plazo en relación al desarrollo neurológico y otras patologías en la edad adulta de origen cardiovascular o diabetes mellitus (DM). En los países desarrollados, la PE es la segunda causa de mortalidad materna. (1, 2, 3, 7,12)

La PE es un síndrome complejo, de etiología multifactorial, involucrándose factores vasculoendoteliales, inmunológicos, nutricionales y genéticos-hereditarios; donde la manifestación individual de la enfermedad depende de la interacción entre varios genes maternos con el genotipo fetal y con factores medioambientales.

En este síndrome se reconocen diferentes alteraciones inmunológicas en la gestante, como la inflamación local y sistémica, disfunción endotelial y desorden en la angiogénesis (desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos, en la placenta). La hiperactivación inmunológica se acompaña de la generación de radicales libres y estrés oxidativo; se genera un fenómeno de vasoconstricción con sensibilidad aumentada a las sustancias presoras circulantes, reducción del volumen plasmático y se acompaña de isquemia, necrosis y activación anormal de la coagulación. (12, 13)

En esta revisión nos proponemos actualizar los conocimientos sobre el rol del sistema inmune en la fisiopatología de este desorden.

Desarrollo

El sistema inmune es un sistema complejo o supersistema que se relaciona de manera bidireccional con otros sistemas y tejidos, para mantener la homeostasia. Con capacidad de tolerar lo propio y reaccionar contra lo extraño o propio modificado. Reconoce a través de receptores específicos. La respuesta inmune es un proceso continuo y diverso, con interacciones entre la respuesta inmune innata y la adaptativa, para producir efectores, que se potencian mutuamente, y eliminar o neutralizar los microorganismos patógenos. (14,15)

La inmunidad innata comprende como primera línea de defensas las barreras físicas, químicas y biológicas; como segunda línea las barreras celulares, que incluyen a las células dendríticas (CD); los Leucocitos/ Fagocitos (Macrófagos, Neutrófilos (PMN), Mastocitos, Eosinófilos, Basófilos); los Linfocitos de la inmunidad innata (LT $\gamma\delta$ /Linfocitos B1/NK/CLI). Estas células reconocen a través de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Los Neutrófilos y Macrófagos, son los fagocitos. Por último, las barreras moleculares que incluye el sistema del complemento y las citoquinas. Todos estos mecanismos terminan en un complejo proceso llamado Inflamación. La inmunidad adquirida está representada por los linfocitos y se clasifica en Inmunidad Celular, cuyo protagonista son los Linfocitos T (Th CD4+ productor de citoquinas o T CD8+ con función citotóxica) y la Inmunidad Humoral representada por los Linfocitos B productores de anticuerpos. (16, 17, 18, 19)

Cada una de estas barreras del sistema inmune innato juega su papel en el embarazo, desde la implantación, el desarrollo de la decidua y el trofoblasto, así como, para

la formación de los vasos por los cuales se alimentará el feto, tanto de nutrientes como de oxígeno, y el papel de estas células en el proceso inflamatorio, la actividad fagocítica, el complemento y la función fundamental de las NK uterinas, el patrón de citoquinas que considera al embarazo un estado Th2 dominante, el cambio de las moléculas presentadoras de péptidos, entre otras, que garantiza la protección local en la interfase materno-fetal, mientras que las respuestas del sistema inmune adaptativo con la activación de los linfocitos T y B, generan la condición de tolerancia inmunológica sistémica para evitar el rechazo del feto. (19,20)

La tolerancia materna a los aloantígenos del padre expresados por el feto es esencial para evitar infertilidad; defectos en la implantación; abortos y complicaciones más tardías como preeclampsia. (13)

Las citoquinas actúan como mensajeros entre las células del sistema inmune; son redes de interacción que se establecen entre las células de la inmunidad innata y las de la adaptativa, y entre estas y las demás células del organismo, en la interacción del sistema inmune con otros compartimentos fisiológicos, como los sistemas hematopoyético, neurológico y endocrino; lo que constituye verdaderos suprasistemas. El sistema nervioso, endocrino y el sistema inmunológico están estrechamente vinculados y utilizan los mismos mensajeros. Las hormonas esteroideas, los neurotransmisores y las citoquinas actúan como mediadores en sus interacciones mutuas. (19,21, 22)

Las hormonas sexuales interactúan con factores genéticos y ambientales, e influyen en el desarrollo de la respuesta inmune, se involucran en su regulación, interacciones

complejas entre la predisposición genética, la epigenética, aspectos hormonales y factores ambientales. (22, 23)

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 PE es una combinación de isquemia placentaria y factores predisponentes maternos. Es una alteración de la adaptación de la respuesta inmune materna a los antígenos paternos presentes en las células del trofoblasto placentario, por lo que la respuesta de la gestante a la placenta se vuelve sistémica, compromete a todos sus órganos y, entre los cuales el endotelio es el principal. Durante el primer embarazo se pone en marcha todo este mecanismo inmunológico y surge la PE. 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. (12,13, 20, 23)

En la gestación la inflamación tiene efectos locales y sistémicos. Localmente se inicia como una respuesta vascular que permite el paso de proteínas y células al tejido inflamado, la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), etc. Varios factores de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) como FCEV-1 y FCEV-2; y otros factores como la tirosina quinasa -1 (sFlt-1) y la quinasa del hígado fetal-1 (Flk-1); contribuyen a la vascularización, apoyando el flujo sanguíneo adecuado y el desarrollo fetal durante el embarazo normal. En la PE, las moléculas solubles como sFlt-1 y endoglicina soluble (sEng), obstaculizan propiamente la vascularización de la placenta contribuyendo a la patogénesis de la PE. La placentación anormal resulta en la secreción

de moléculas solubles como sFlt-1 y sEng, con la liberación de ERO. Estos efectos combinados conducen a una invasión trofoblástica insuficiente, estrés oxidativo y un deteriorado en el remodelado de la arteria espiral. El desbalance en las proteínas angiogénicas contribuye a la disfunción endotelial. (16,17, 24, 25)

La respuesta de fase aguda sistémica, se caracteriza por cambios en los niveles de proteínas séricas, modificaciones del metabolismo y cambios endocrinos y de otros sistemas. Dentro de las moléculas efectoras solubles encontramos las pentraxinas que son proteínas plasmáticas llamadas proteínas de fase aguda, producida por el hígado como respuesta sistémica a la producción local de citoquinas proinflamatorias. Se incluyen la pentraxina corta, la proteína C reactiva, el amiloide sérico P, el fibrinógeno, la proteína C3 del complemento, la $\alpha 1$ antitripsina, la ceruloplasmina, la proteína unidora de LPS (lipopolisacáridos) y la MBL (lectinas fijadoras de manosa) y la pentraxina larga PTX3; proteínas que promueven o regulan la respuesta inflamatoria. Todas ellas pueden activar complemento por vía clásica. Otras moléculas solubles son las colectinas y ficolinas, que activan complemento por vía de las lectinas. (16,17, 19, 22)

Recientes hallazgos indican el rol crucial de la inflamación en el desarrollo de hipertensión y PE. Señales de peligro, tales como, altos niveles de sal (NaCl), colesterol, uratos, glucosa, etc, o patrones moleculares presentes en patógenos o en células propias dañadas, son reconocidos por los RRP de las células del sistema inmune innato, que se activan y transmiten señales al núcleo para activar dicha célula (inflamósoma) y poder eliminar esa señal de peligro. Los RRP pueden reconocer patrones moleculares

asociados a patógenos (PAMPs/MAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). (13, 16,17, 19, 22, 26, 27)

Los inflammasomas son complejos enzimáticos multiproteicos que se forma en el citosol en respuesta a diferentes estímulos citoplasmáticos asociados a infecciones; daño celular (estrés celular), cambios ambientales; cristales endógenos, reducción de la concentración del ion potasio en el citosol (K^+), etc; y tales estímulos produce la activación de enzimas caspasa-1 que conduce a la formación de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β y la IL-18; y minutos después comienza el proceso de inflamación aguda, por lo cual desempeña un papel importante como mecanismos inmunopatológicos. (16,17, 19, 22, 26)

Dentro de los receptores que se unen a dominios de unión a nucleótidos que contienen repeticiones ricas en leucina (NLRs), están los NLRP3 (que se une al dominio pirina que contiene la proteína 3) y es el más estudiado debido a su capacidad de asociarse con otras proteínas en un gran complejo multimérico llamado Inflamosoma. (16,17, 19, 22)

Los NLRP3 detectan muchos DAMPS and PAMPs, incluidos agregados proteicos, varios productos microbianos, cristales y cambios en las concentraciones intracelulares de potasio; cristales de ácido úrico, cristales de hidróxido de aluminio usados como adyuvantes en vacunas, adenosín trifosfato (ATP) liderado por las mitocondrias, sílica, productos bacterianos, toxinas bacterianas producidas por estreptococos y estafilococos, heridos de DNA-RNA bacterianos y del virus de la influenza. Dicho reconocimiento induce el reclutamiento de la proteína adaptadora ASC, que se agrega y permite la activación de

la caspasa-1, que a su vez escinde la pro-IL-1 β y pro-IL-18, para generar sus formas activas. Finalmente, la caspasa-1 activa también la proteína gasdermina D, que forma poros en la membrana celular y causa lisis de esta, lo que permite la salida de las citoquinas inflamatorias, en un proceso conocido como piroptosis. Se han descrito vías alternativas de los inflammasomas, que llevan, por ejemplo, a la activación de la caspasa-11 en lugar de la caspasa-1. (26,27,28, 29)

NLRP3 inflammasoma, producen IL-1 β , IL-18, y gasdermina D. Estas citoquinas proinflamatorias son el inicio de la inflamación local y sistémica, que conduce a activación simpática, producción de angiotensina II, proteinuria, daño hepático, con hemólisis, trombosis y coagulopatías. El NLRP3 inflammasoma es crucial en el desarrollo de PE. Este desorden puede complicarse con Eclampsia, desprendimiento de placenta, Coagulación intravascular diseminada (DIC), edema pulmonar; Síndrome de HELLP, etc, y es la causa el 83% de las muertes en el curso de la enfermedad. (26,27,28, 29)

En las mujeres con PE se han encontrado niveles elevados de ácido úrico y colesterol en el plasma, al compararlas con controles sanos, al igual que la proteína C reactiva, y se han considerado marcadores de la enfermedad por su correlación positiva; y se han encontrado altos niveles de expresión de NLRP3 en sus monocitos de sangre periférica. (26)

Los altos niveles de colesterol, urato monosodio, cloruro de sodio, las especies reactivas de oxígeno, las altas concentraciones de glucosas, son activadores de los receptores NLRP3 inflammasoma; que, unido a la susceptibilidad genética, conducen al

desarrollo de los trastornos hipertensivos del embarazo y PE. (26,27, 29)

El rol de los NLRP3 inflamomasas en la inmunotrombosis: Los NLRP3 inflamomasas activados por los DAMPs y PAMPs activan a las plaquetas y leucocitos los cuales se convierten en potentes activadores de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación cuyo resultado final es la formación de trombos. (22, 26,29)

El rol de las NKu en la PE: La comunicación inmune entre el feto y la madre esta moderado primariamente por las NK que son células inmunes más abundantes en el útero. La aberrante activación de las células NK en la periferia y en decidua, ha sido identificada como una de los factores contribuyentes al desarrollo de PE. (30,31)

La fuerte evidencia de la etiología genética en la PE es proporcionada por la asociación entre la NKu con sus receptores KIR y las MPP clase I -C en las células trofoblásticas. Recientes observaciones muestran evidencias del cambio en la expresión del factor anti angiogénico en la placenta, lo cual es la causa subyacente de los síntomas clínicos asociados con esta condición. (24, 30)

La disminución del número de NKu o la disminución del número de sus receptores se ha asociado con poco crecimiento del feto; insuficiente invasión del trofoblasto; aborto; preeclampsia. (30, 31)

Las células y moléculas del sistema inmune no solo participan en la defensa contra infecciones y responden a diversas señales de peligros; sino que, también participan en otros procesos fisiológicos, como la fecundación, la regulación endocrinológica, entre otros. Se producen

variaciones hormonales asociadas a la gestación y estos cambios se manifiestan en el sistema inmune, puesto que, las células del sistema inmune y la liberación de citoquinas son diferente en cada trimestre del embarazo; además, la participación de estas citoquinas es esencial en la implantación del feto, así como en los procesos patológicos asociados al embarazo como preeclampsia y abortos espontáneos. (22, 32)

Consideraciones finales

La gestación es un fenómeno inmunológico. La inmunotolerancia local y sistémica es vital para el milagro de la gestación y si hay fallos en los mecanismos reguladores de la respuesta inmune surgen complicaciones como la preeclampsia, abortos y otros. En la inmunopatogenia de la preeclampsia los factores inmunológicos, genéticos y endocrinos, juegan un papel determinante. El diagnóstico clínico de la preeclampsia se basa en la determinación de signos y síntomas no específicos, principalmente la hipertensión y la proteinuria, que se presentan en la fase tardía de la enfermedad. El daño endotelial precede al diagnóstico clínico; de ahí la importancia de la prevención y del uso de mejores herramientas diagnósticas cuando sospechamos este desorden, como son los marcadores inmunológicos. Existen evidencias del rol del sistema inmune en la fisiopatología de este síndrome, por lo que se hace necesario actualizar los conocimientos para llegar a un diagnóstico temprano y evitar complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. 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 18/03/2024) 4: 503. Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/60>
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica. Trastornos hipertensivos en la gestación. Prog Obstet Ginecol 2020; 63:244-272.
3. Te Whatu Ora - Health New Zealand. Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in Aotearoa New Zealand: A clinical practice guideline. Te Whatu Ora, 2022. Disponible en: <https://tewhatuora.govt.nz>. ISBN 978-1-99-117121-4 (online)
4. Rigol Ricardo O, Santisteban Alba SR. Obstetricia y Ginecología. Cap. 27 pág. 433-446. [Internet]. 4a. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2023. (citado 18/03/2024) Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/obstetricia-y-ginecologia-cuarta-edicion/>
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetricia. Cap. 40 pág. 728-779. Estados Unidos. Mcgraw Hills 25. a ed. 2019. (citado 18/03/2024). Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3103>
6. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens 2022; 27:148-69. Disponible en: <https://10.1016/j.preghy.2021.09.008>
7. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. Am J Obstet Gynecol 2022; 226 (Supplement): S1222-36. Disponible en: <https://10.1016/j.ajog.2020.08.018>
8. Poon LC, Magee LA, Verlohren S, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). Int J Gynaecol Obstet 2021; 154(Suppl 1):3-31. Disponible en: <https://10.1002/ijgo.13763>
9. Gestational Hypertension and Preeclampsia. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol 2020; 135: e237-60. Disponible en: <https://10.1097/AOG.0000000000003891>.
10. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No- 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia 2020. Disponible en: <https://fecolsog.org/uncategorized/acog-practice-bulletin-de-mayo-de-2020/>
11. Duffy J, Cairns AE, Richards-Doran D, et al, International Collaboration to Harmonise Outcomes for Pre-eclampsia (iHOPE). A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study. BJOG 2020; 127:1516-26. Disponible en: <https://10.1111/14710528.16319>
12. Pensée Wu, Marcus Green, Jenny E Myers. Hypertensive disorders of pregnancy. BMJ 2023; 381: e071653. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-071653>.
13. Tamil Barathi Palanisamy, Mohanapriya Arumugam. Pre-eclampsia: Re-visiting pathophysiology, role of immune

- cells, biomarker identification and recent advances in its management. *Journal of Reproductive Immunology* 2024; 163. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104236> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037824000457>
14. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *CELLULAR AND MOLECULAR IMMUNOLOGY*, 2022. Chapter 1: Properties and Overview of Immune Responses. TENTH EDITION, Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-75748-5. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
 15. C. Carlberg and E. Velleuer. *Molecular Immunology* 2022. Chapter 1: Cells and Tissues of the Immune System. Pag 1-18. Springer Nature Switzerland AG 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-04025-2>
 16. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *CELLULAR AND MOLECULAR IMMUNOLOGY*, 2022. Chapter 4: Innate Immunity. TENTH EDITION, Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-75748-5. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
 17. C. Carlberg and E. Velleuer. *Molecular Immunology* 2022. Chapter 2 Innate Immunity and Inflammation Pag 19-40. Springer Nature Switzerland AG 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-04025-2>
 18. Carpenter S. and A.J. O'Neill L. From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell* 2024; 187:2030-2051. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.036>
 19. Perdomo F., Rugeles M.T. Especialización de la respuesta inmune adaptativa. Capítulo 9: Pag 468-510. En: Rugeles M.T., Patiño P.J., Hernández J.C., Taborda N.A. *Inmunología Una ciencia activa* 2023; 3.^a edición. Editorial Universidad de Antioquia®, ISBN:978-958-501-143-4. ISBNe:978-958-501-144-1. Disponible en: <http://editorial.udea.edu.co>
 20. Avila D., Salazar L. El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia. *Rev Latin Perinat* 2024; 27(3): 227-244.
 21. De Lisa Fairweather, Danielle J. Beetler, Elizabeth J. McCabe, and Scott M. Lieberman. Mechanisms underlying sex differences in autoimmunity. *J Clin Invest.* 2024;134(18): e180076. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI180076>.
 22. Cardona W.D., Cadavid Á.P. *Inmunología de la reproducción*, Capítulo 21 pág. 960-993. En: Rugeles M.T., Patiño P.J., Hernández J.C., Taborda N.A. *Inmunología Una ciencia activa* 2023; 3.^a edición. Editorial Universidad de Antioquia®, ISBN:978-958-501-143-4. ISBNe:978-958-501-144-1. Disponible en: <http://editorial.udea.edu.co>
 23. Rodríguez-Purata JR, Cervantes-Bravo E. Conceptos básicos en inmunología de la reproducción: revisión narrativa de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex.* 2020; 88 (10): 692-699. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301>.
 24. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S): S1019-34. Disponible en: <https://10.1016/j.ajog.2020.10.022>
 25. 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 enero del 2025)

- p. 87-91. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2019/rms195h.pdf>
26. Yang H, Ai1 M, Guo1 Y, et al. NLRP3 inflammasome in peripheral blood monocytes as a risk factor for early -onset preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2023; 23:380. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05606-5>
 27. Socha M W., Malinowski B, Puk O, et al. The NLRP3 Inflammasome role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia. *Cell* 2020; 9, 1642. Disponible en: www.mdpi.com/journal/cells/10.3390/cells9071642
 28. Kesavardhana S, Malireddi R.K.S, Kanneganti T.D. Caspases in cell death, inflammation, and gasdermin-induced pyroptosis. *Annu Rev Immunol.* 2020; 38:567–595.
 29. Barnett, K.C., Li, S., Liang, K., and Ting, J.P. A 360 0 view of the inflammasome: mechanisms of activation, cell death, and diseases. *Cell* 2023; 186: 2288-2312. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.04.025>
 30. X Wei, X Yang. The central role of natural killer cells in preeclampsia. *Frontiers in Immunology* 2023; 14. Disponible en: <https://frontiersin.org/2023.1009867>
 31. D Miller, K Motomura, J Galaz. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of Leukocyte Biology* 2022; 111(1): 237-260. Disponible en: <https://academic.oup.com/2022>
 32. 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 18/02/2025). Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/la->

inmunologia-vital-en-el-diagnostico-y-tratamientode-multiples-enfermedades/

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

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



NUEVA TÉCNICA DE HISTERECTOMÍA OBSTÉTRICA PARA EL ABORDAJE DEL ESPECTRO DE PLACENTA ACRETA

NEW OBSTETRIC HYSTERECTOMY TECHNIQUE FOR THE APPROACH TO THE SPECTRUM OF PLACENTA ACRETA

Dr. Bernardo Enríquez Guillén 1,2

Dr. Kevin Luna Moreno 2

Dr. César R. Aguilar-Torres 1

D. Edgar Mariñelarena Carrillo 2

Dr. Javier Chacón Lechuga 2

Dr. Javier Camarillo Cisneros 1

Fecha de recepción: enero 15, 2025

Fecha de aceptación: marzo 1, 2025

Cómo citar este artículo:

Enriquez Guillen B., Luna Moreno K., Aguilar Torres C., Mariñelarena Carrillo E., Chacón Lechuga J., Camarillo Cisneros J. Nueva técnica de histerectomía obstétrica para el abordaje del espectro de placenta acreta. *Rev Latin Perinat.* (2025) 28 (1) 15-24

RESUMEN

El espectro de placenta ácreta representa un desafío obstétrico significativo debido al riesgo de hemorragia masiva. Se presenta una nueva técnica quirúrgica de histerectomía obstétrica que puede simplificar el abordaje y la resolución. Se describen casos gestionados en el Hospital Central Universitario, Chihuahua, México. Se destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario, una evaluación diagnóstica exhaustiva y la adherencia a las guías internacionales para optimizar los resultados materno-fetales.

PALABRAS CLAVE: Placenta ácreta. Histerectomía. Técnica quirúrgica. Hemorragia postparto.

ABSTRACT

The spectrum of placenta accreta represents a significant obstetric challenge due to the risk of massive hemorrhage. A new surgical technique for obstetric hysterectomy is presented that can simplify the approach and resolution. Cases managed at the Central University Hospital in Chihuahua,

Mexico, are described. The importance of a multidisciplinary approach, a thorough diagnostic evaluation, and adherence to international guidelines to optimize maternal and fetal outcomes is highlighted.

KEYWORDS: Placenta accreta. Hysterectomy. Surgical technique. Postpartum hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

El Espectro de Placenta Ácreta (EPA) es la adherencia anormal de las vellosidades coriónicas al miometrio, con un grado variable de invasión, que va desde la placenta accreta (adherencia al miometrio) hasta la placenta percreta (penetración a través del miometrio y órganos adyacentes). La incidencia de EPA se halla en permanente incremento en los últimos 50 años, debido a la cada vez más común decisión obstétrica de terminar el embarazo mediante la vía abdominal. Hertig (1) hace más de 65 años, correlacionó el aumento de la tasa de cesárea, con la mayor incidencia de EPA. (1,2).

El EPA se asocia a una serie de factores de riesgo, entre los que se incluyen la placenta previa, la cesárea anterior, la edad materna avanzada y el antecedente de cirugía uterina. El riesgo de EPA aumenta con el número de cesáreas previas y cirugía uterina. La implantación baja de la placenta también aumenta el riesgo de EPA.

Lukes et al. (2) propusieron una clasificación histológica de la EPA basada en la profundidad de la invasión de las vellosidades coriónicas en el miometrio: **Placenta accreta:** las vellosidades invaden el miometrio sin interrumpir completamente

la placa decidual. **Placenta increta:** las vellosidades invaden completamente el miometrio, interrumpiendo por completo la capa decidual. **Placenta percreta:** las vellosidades penetran la serosa uterina o se extienden a órganos adyacentes.

Esta clasificación histológica sigue siendo la base de la promovida por la FIGO para la EPA (3). Dado que pueden presentarse diferentes grados de invasión en una misma mujer, el término “EPA” enfatiza el espectro de gravedad dentro de esta condición. (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del Espectro Placenta Acreta.

Grado	Descripción
Grado I	Placenta anormalmente adherente (placenta adherente o placenta accreta). Las vellosidades coriónicas están ancladas al miometrio (invasión < 50% - 78% de los casos) en lugar de permanecer confinadas a la decidua basal. La placenta es adherente pero no invasiva. Es aquella placenta que no se separa del útero después del parto, a pesar del uso de oxitocina y la realización de la maniobra de tracción controlada suave del cordón. No hay tejido placentario invadiendo a través de la superficie uterina, y no hay o hay mínima neovascularización.
Grado II	Placenta anormalmente adherente (placenta adherente o placenta accreta). Las vellosidades coriónicas están ancladas al miometrio (invasión < 50% - 78% de los casos) en lugar de permanecer confinadas a la decidua basal. La placenta es adherente pero no invasiva. Es aquella placenta que no se separa del útero después del parto, a pesar del uso de oxitocina y la realización de la maniobra de tracción controlada suave del cordón. Cuando se realiza la revisión uterina para la extracción manual, hay sangrado abundante del sitio de implantación.
Grado III	Placenta anormalmente invasiva o percreta. Las vellosidades coriónicas penetran todo el miometrio hasta la serosa uterina y a veces, el parametrio y otras estructuras adyacentes (5% de los casos). IIIa - Limitada a la serosa uterina. Durante la laparotomía se observan los mismos hallazgos descritos en el grado 2, pero además que el tejido placentario invade a través de la superficie uterina sin penetración a otros órganos. IIIb - Hay invasión de la vejiga. No se identifica un plano quirúrgico claro entre la vejiga y el útero. IIIc - Hay invasión de otros tejidos y órganos pélvicos como el ligamento ancho, las paredes vaginales, las paredes laterales de la pelvis, con o sin invasión de la vejiga.

Epidemiología

Dentro del EPA, la distribución es: placenta ácreta (79%), placenta íncrета (14%) y placenta percreta (7%). El aumento en la atención obstétrica en los últimos 50 años ha llevado a que el 50% de las mujeres tengan una o dos cirugías uterinas, lo que con frecuencia provoca cicatrización endometrial. Algunos grupos de consenso (3,4) estiman que, por cada 4,500 mujeres con placenta ácreta, se generan 136 muertes maternas. Esta alarmante cifra es relevante dado el incremento en la incidencia de cesáreas, que ha alcanzado hasta 50% en muchos países de América Latina, incluido México.

Respuesta Hemodinámica y Manejo de Líquidos

Debido a los cambios fisiológicos adaptativos del embarazo, particularmente el aumento sustancial del flujo sanguíneo uteroplacentario, la hemorragia obstétrica puede presentarse con una respuesta hemodinámica retardada. Los signos de shock hipovolémico pueden enmascarse inicialmente, lo que subraya la importancia de anticipar este fenómeno en el manejo clínico. El conocimiento del volumen de hemorragia permisible y el umbral de hipotensión permisible (presión arterial media >85 mmHg) es crucial para planificar el manejo de líquidos y la administración de plasma y hemoderivados (4).

Se recomienda priorizar el uso de líquidos isotónicos, evitando el exceso de solución salina y coloides (geles o almidones). Se recomienda la monitorización continua de la presión sanguínea, preferiblemente a través de una línea arterial, junto con la oximetría de pulso y la monitorización del gasto urinario, lo que facilita la intervención oportuna con vasopresores. La monitorización de la hemoglobina en tiempo

real y la tromboelastometría proporcionarían información valiosa sobre la dinámica de la coagulación y la viscoelasticidad del coágulo (5); lo cual mejorar la comprensión del estado hemostático durante la hemorragia obstétrica.

Cambios en la Coagulación Durante el Embarazo

El embarazo y el período postparto inmediato se caracterizan por cambios fisiológicos en la dinámica de la coagulación, que incluyen anemia dilucional, disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno (tPA), aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y alteración de la agregación plaquetaria. Estos cambios crean un estado procoagulante, lo que aumenta el riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID). Por lo tanto, es crucial mantener un equilibrio entre la administración de líquidos y los niveles adecuados de fibrinógeno (por encima de 200 mg/dL) y plasminógeno.

Diagnóstico

El espectro de la placenta ácreta se diagnostica con mayor frecuencia en los siguientes escenarios clínicos: 1) De manera incidental en el puerperio inmediato de un parto o cesárea con dificultad para la extracción placentaria, acompañado de hemorragia excesiva; 2) En una ecografía de control en una mujer sin antecedentes ni sospecha de riesgo; 3) En un estudio dirigido en mujeres con sospecha de riesgo debido a antecedentes de cesárea o cirugía uterina previa, implantación placentaria baja o hematuria micro o macroscópica.

El diagnóstico temprano del EPA es crucial para planificar el manejo óptimo (6). La ecografía es la modalidad de imagen recomendada para la evaluación, ya que,

los hallazgos sugestivos incluyen la pérdida de la zona hipoeoica retroplacentaria, adelgazamiento miometrial, lagunas placentarias y vasos sanguíneos que cruzan la interfaz útero-placentaria (7).

Se ha propuesto (7) un índice ecográfico para predecir la presencia de placenta ácreta, denominado IPA (índice de placenta acreta), que incluye varios parámetros: 1) la interrupción de la placa de Nitabuch; 2) la pérdida de la zona hipoeoica retroplacentaria ; 3) el adelgazamiento miometrial; 4) la vascularización anómala con presencia de

vasos puente o lagunas; 5) la presencia de una masa exofítica intra o extrauterina. A cada uno de estos parámetros se le asigna una puntuación, cuya suma tiene valor predictivo para esta patología.

La evaluación precisa de estas características ecográficas requiere un enfoque multimodal, que generalmente incluye una combinación de ecografía transabdominal, ecografía transvaginal y Doppler color (**Tabla 2**).

Tabla 2. Información Ecográfica y Puntuación del Índice de Placenta Ácreta (IPA)

Parámetro	Valor
≤ 2 cesáreas previas	3
Lagunas	Grado 3: 3.5 Grado 2: 1
Menor grosor miometrial sagital	< 1 mm: 1 1-3 mm: 0.5 3-5 mm: 0.25
Antecedentes de placenta previa	1
Vasos puente	5

El análisis estadístico dentro del estudio reveló que una puntuación de EPA de 4 o más representa un umbral significativo, indicando un riesgo superior al 50% de invasión miometrial (7). En ausencia de un protocolo de diagnóstico integral, el hallazgo intraoperatorio de EPA puede llevar a hemorragia masiva de difícil control, aumentando la posibilidad de muerte materna.

Una puntuación de EPA de 4 o más requiere evaluación preoperatoria más extensa, que incluya resonancia magnética (RM) y ecografía Doppler endovaginal repetida, para delimitar la extensión de la invasión placentaria y optimizar la planificación quirúrgica. El ultrasonido

Doppler muestra buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EPA, como lo destaca Palacios-et al. (8), quien ha propuesto una clasificación basada en la profundidad y extensión de la invasión placentaria para guiar el manejo quirúrgico. La resonancia magnética (RM) proporciona información complementaria para confirmar el diagnóstico. Los estudios de laboratorio, como la cuantificación de alfa-fetoproteína y el análisis de orina para detectar hematuria, tienen utilidad limitada en el diagnóstico de EPA.

Dado el alto riesgo de hemorragia potencialmente mortal asociada con el EPA, la histerectomía obstétrica protocolizada debe considerarse en mujeres con EPA FIGO

2-3, así como en aquellas con EPA FIGO 1 y alta paridad (3). La identificación temprana de la ubicación y característica placentaria desde el primer trimestre, facilita un manejo proactivo y la mitigación del riesgo. La detección de placenta previa puede guiar decisiones clínicas para evitar exploraciones vaginales de rutina, mientras que la evaluación del estado del hierro y el volumen sanguíneo puede permitir intervenciones tempranas (9).

Para el manejo óptimo de gestaciones complicadas por EPA, la terminación del embarazo debe llevarse a cabo en un centro especializado, con instalaciones necesarias para la monitorización fetal, la interrupción del embarazo y el manejo de emergencias obstétricas; (3, 10)

Manejo

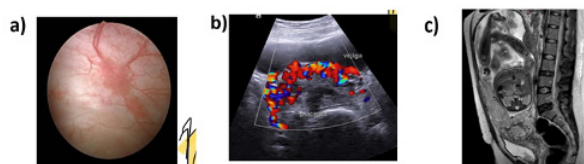
La planificación preoperatoria debe considerar la optimización del volumen sanguíneo, la administración de corticosteroides prenatales y la disponibilidad de productos sanguíneos. Nuestro estudio propone la histerectomía obstétrica como el tratamiento de elección

En casos de placenta percreta con invasión de órganos adyacentes como la vejiga, se debe considerar la participación de un equipo quirúrgico multidisciplinario para la reconstrucción de los órganos afectados.

El Hospital Central Universitario “Dr. Jesús Enrique Grajeda” es un centro de referencia para las regiones central y sur del Estado de Chihuahua, México. Se identificaron 6 casos de placenta acreta entre 2,910 mujeres evaluadas durante 2022-2023. Esto se traduce en una tasa de incidencia de 2.4 por 1,000 partos, consistente con los reportes internacionales (11).

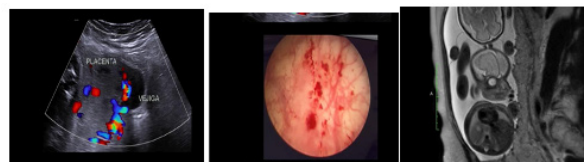
Caso 1: Paciente de 37 años con embarazo gemelar bicoriónico biamniótico a las 31 semanas de gestación. La ecografía reveló placenta previa total con sospecha de placenta acreta. La paciente tenía antecedentes de tres cesáreas previas. La resonancia magnética confirmó la presencia de placenta percreta con invasión de la vejiga. Se realizó cesárea con histerectomía. La pérdida de sangre intraoperatoria fue de 1300 ml (**figura 1**).

Figura 1



Caso 2: Paciente de 31 años con placenta previa total a las 33.4 semanas de gestación. La ecografía y la resonancia magnética confirmaron la presencia de EPA. Se realizó cesárea con histerectomía. La pérdida de sangre intraoperatoria fue de 1200 ml (**figura 2**).

Figura 2.



Ambos casos requirieron incisión infraumbilical y supraumbilical en línea media, con exteriorización del útero. Se ligaron las arterias ilíacas internas a 2 cm de su origen y se realizó histerotomía fúndica distal a la implantación placentaria. Tras la extracción fetal y la histerorrafia, se efectuó devascularización hemostática mediante la técnica de Posadas, que incluyó: pinzamiento, transección y ligadura de los ligamentos redondos, anchos, útero-ováricos y arterias uterinas. Desplazamiento anterior del pliegue peritoneal uterovesical y coagulación meticulosa de los vasos puente. Pinzamiento transversal de los ligamentos cardinales, facilitando la extracción del útero. Cierre de manguito vaginal con sutura continua entrelazada y colocación de drenaje penrose de 1 pulgada. Confirmación de hemostasia antes del cierre abdominal

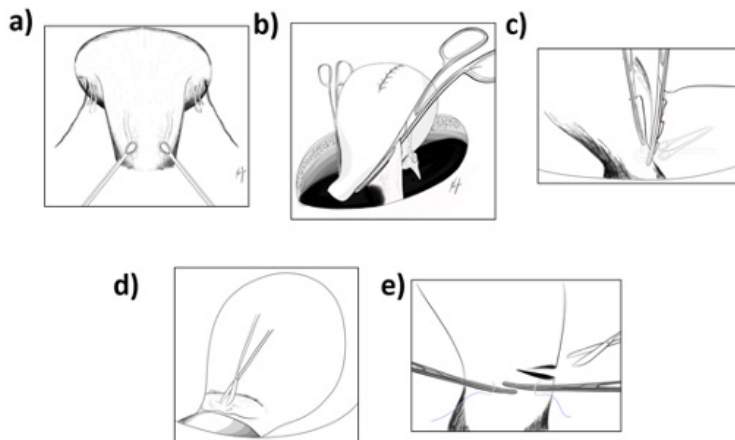
Caso 3: Mujer de 25 años con placenta previa total a las 34.2 semanas de gestación. La ecografía no mostró evidencia de acretismo placentario, clasificándose como FIGO 1 y PAS 2L (8). Se indicó cesárea debido a trabajo de parto prodrómico. Se realizó incisión infraumbilical en línea media con disección hasta la cavidad peritoneal. Se efectuó liberación de adherencias entre la pared uterina anterior y la vejiga. Se practicó incisión uterina clásica, evitando el lecho placentario, y se obtuvo un neonato sano de 2615 grs. Tras la dificultad para la expulsión placentaria y el diagnóstico clínico de acretismo placentario, se procedió a realizar la técnica de histerectomía que hemos denominado HCU por ser realizada en el Hospital Central Universitario "Jesús Grajeda Herrera" la cual ha evolucionado integrando modificaciones e innovación tecnológica. Se basa en la devascularización sistemática del útero, abordando de manera secuencial y meticulosa las estructuras vasculares clave para garantizar hemostasia efectiva,

minimizando el riesgo de hemorragia masiva, una de las complicaciones más temidas en la cirugía obstétrica.

La técnica HCU, que no requiere equipamiento especializado y puede realizarse de manera rápida y eficiente, consta de los siguientes pasos:

1. Pinzamiento de las arterias uterinas: Tras la exteriorización del útero, se procedió al pinzamiento de las arterias uterinas en el segmento inferior mediante un abordaje posterior (**Figura 3a**).
2. Desvascularización de los pedículos superiores: Se aplicó un clamp de Álvarez a lo largo del borde uterino lateral, desde el ligamento ovárico hasta las arterias uterinas, para desvascularizar los pedículos arteriales superiores (**Figura 3b**).
3. Ligadura y sección de las arterias uterinas: Las arterias uterinas fueron pinzadas, ligadas y seccionadas justo lateral a la pinza, asegurando una hemostasia precisa.
4. Ligadura de los pedículos útero-ováricos y ligamentos: Se diseccionaron y ligaron los pedículos útero-ováricos, el ligamento ancho y el ligamento uterovesical, verificando meticulosamente la ausencia de sangrado (**Figuras 3c y 3d**).
5. Sección de las arterias uterinas y ligamentos cardinales: Se procedió a la sección y ligadura de las arterias uterinas y los ligamentos cardinales.
6. Extracción del útero: Se aplicaron pinzas transversales para el corte y extracción de la pieza quirúrgica, seguido de la colocación de una sutura reabsorbible de calibre 0 ó 1 en el ángulo y justo por debajo de la pinza transversal (**Figura 3e**).
7. Cierre del manguito vaginal: Finalmente, se realizó el cierre del manguito vaginal, verificando meticulosamente la hemostasia en todo momento.

Figura 3.



DISCUSIÓN

La paciente fue trasladada a recuperación con pérdida sanguínea de 1500 cc, para lo cual se administró una unidad de glóbulos rojos concentrados y una dosis de ácido transexámico como parte del manejo protocolario de la hemorragia obstétrica. La evolución postoperatoria fue favorable, y la paciente fue dada de alta sin complicaciones dos días después de la intervención.

Esta técnica, que combina principios quirúrgicos clásicos con un enfoque innovador en la devascularización sistemática, representa una alternativa eficaz y segura en el manejo del acretismo placentario, especialmente en contextos donde el acceso a tecnología avanzada es limitado. Su simplicidad y reproducibilidad la convierten en una herramienta valiosa para reducir la morbimortalidad asociada a la hemorragia obstétrica masiva.

El manejo del EPA realizado en el HCU se alinea con las recomendaciones internacionales. Por lo que se presenta una nueva técnica de histerectomía obstétrica que puede simplificar la selección del enfoque y la resolución de casos transitorios de EPA.

La evaluación diagnóstica debe incluir ecografía, resonancia magnética y en algunos casos, cistoscopia. La planificación preoperatoria debe considerar la optimización del volumen sanguíneo, la administración de corticosteroides prenatales y la disponibilidad de productos sanguíneos. La técnica quirúrgica debe adaptarse a la gravedad y localización del EPA. La histerectomía obstétrica es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. La técnica HCU, utilizada en el Caso 3, ofrece una alternativa simplificada para la histerectomía obstétrica.

Se siguieron los principios generales de las guías internacionales en el análisis del tratamiento de nuestras pacientes. Se establecieron los siguientes principios para el manejo de la interrupción del embarazo y la hemorragia obstétrica en casos complejos:

1. Interrupción tardía del embarazo:

La interrupción del embarazo entre las semanas 34 y 36 de gestación se recomienda solo en casos de deterioro materno documentado donde el parto temprano ofrece un beneficio claro.

2. Enfoque multidisciplinario:

Un equipo multidisciplinario coordinado

debe manejar estos casos, desarrollando protocolos perioperatorios y planes de contingencia para posibles eventos adversos.

3. **Momento de la cistoscopia:** La cistoscopia con colocación de catéter doble J debe realizarse 24 horas antes o inmediatamente antes de la cirugía, dependiendo de los recursos institucionales.
4. **Experiencia quirúrgica:** El procedimiento debe ser realizado por un equipo quirúrgico con experiencia demostrada en cirugía pélvica compleja.
5. **Esteroides prenatales:** Cuando sea posible, se deben administrar corticosteroides prenatales para la maduración pulmonar fetal, idealmente 1 a 2 semanas antes de la cirugía.
6. **Optimización del volumen sanguíneo:** El volumen sanguíneo materno y el hematocrito deben optimizarse para maximizar la tolerancia a la hemorragia.
7. **Consenso multidisciplinario:** Estos principios representan un consenso multidisciplinario para el manejo de la hemorragia obstétrica perioperatoria (6).
8. **Monitorización del fibrinógeno:** La medición basal y dinámica de los niveles séricos de fibrinógeno es esencial. Mantener niveles por encima de 300 mg/dL en esta población femenina puede estar asociado con mejores resultados quirúrgicos.

CONCLUSIONES

El EPA es una complicación obstétrica grave que requiere manejo multidisciplinario y planificación preoperatoria meticulosa. La adherencia a las guías internacionales y la disponibilidad de recursos adecuados son esenciales para minimizar el riesgo de hemorragia, y optimizar los resultados materno-fetales. La técnica HCU representa

un avance prometedor en el manejo quirúrgico del EPA. De acuerdo a los resultados y bajo las guías internacionales para hospitales de nuestras características, se sugiere:

1. En mujeres con diagnóstico oportuno de EPA, confinado al cuerpo uterino y mediante cirugía programada, se debe realizar histerectomía total o subtotal con histerostomía uterina o distal, dependiendo del grado de afectación de la placenta. Si se decide histerectomía subtotal, se desarterializan los pedículos vasculares uterinos y se ligan las arterias uterinas en alto, ya sea a nivel segmentario o 2 cm por encima, seguido de la extracción de la muestra y hemostasia del muñón cervical. Si se decide por una histerectomía total, se utiliza técnica extrafascial sobre los ligamentos cardinales, limitando la disección al borde lateral del útero y extendiéndose hasta el manguito vaginal, con posterior hemostasia de este tramo. La ligadura de la arteria hipogástrica debe realizarse a criterio del equipo quirúrgico, en función de su experiencia y de cada caso (12,13).
2. En las mujeres con cirugía programada debido a EPA que involucra placenta baja o placenta percreta con un componente posterior, se sugiere que antes de la histerotomía, se realice ligadura bilateral de la arteria hipogástrica. La histerostomía debe ser fúndica y distal al sitio de implantación de la placenta. A continuación, se debe ligar o pinzar las arterias uterinas. Se continúa con la desarterialización proximal de los pedículos vasculares. Luego se continúa el procedimiento de la histerectomía extrafascial total, ligando los vasos puente lo más proximal al útero. En caso de invasión trofoblástica de órgano

adyacente, se debe evitar la disección. Si quedan restos de tejido trofobástico, se debe considerar empacar y administrar dosis única de 100 mg de metotrexato, con seguimiento estrecho y segunda revisión si es necesaria.

3. En los casos no diagnosticados, se sugiere exteriorizar el útero después del nacimiento del feto y aplicar los mismos principios que se describen para los casos diagnosticados de espectro de placenta ácreta. Se debe considerar la ligadura de la arteria hipogástrica, solo si no se logra la hemostasia o si se requieren medidas de control de daños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hertig I., A study of Placenta accreta. En 1937 [citado 26 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-STUDY-OF-PLACENTA-ACRETA-Irving-Hertig/e55144f4524aa15be8afa5f5768e900862b6f84a>
2. Luke RK, Sharpe JW, Greene RR. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol*. July 1966;95(5):660-8.
3. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S, FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. July 2019;146(1):20-4.
4. Jauniaux E, Kingdom JC, Silver RM. A comparison of recent guidelines in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. April 2021;72:102-16.
5. Carusi DA, Fox KA, Lyell DJ, Perlman NC, Aalipour S, Einerson BD, et al. Placenta Accreta Spectrum Without Placenta Previa. *Obstet Gynecol*. September 2020;136(3):458-65.
6. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion (Paris)*. May 2014;54(5):1389-405; quiz 1388.
7. Rac MWF, Dashe JS, Wells CE, Moschos E, McIntire DD, Twickler DM. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index. *Am J Obstet Gynecol*. March 2015;212(3):343.e1-7.
8. Palacios-Jaraquemada JM, Nieto-Calvache ÁJ, Aryananda RA, Basanta N. Advantages of individualizing the placenta accreta spectrum management. *Front Reprod Health [Internet]*. 2023 [Cited: January 11 2024];4. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frph.2022.1096175>
9. Jauniaux E, Jurkovic D, Hussein AM, Burton GJ. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. September 2022;227(3):384-91.
10. Carrillo-Esper R. Consenso multidisciplinario para el manejo de la hemorragia obstétrica en el perioperatorio. 2018;(3).
11. Liu X, Wang Y, Wu Y, Zeng J, Yuan X, Tong C, et al. What we know about placenta accreta spectrum (PAS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. April 2021;259:81-9.
12. Kreinin A, Saphier O, Silberstein T. Methotrexate Treatment for Retained Placental Tissue after Second Trimester Termination of Pregnancy. *Isr Med Assoc J IMAJ*. June de 2018;20(6):388-90.
13. Cui R, Li M, Lu J, Bai H, Zhang Z. Management strategies for women with

placenta accreta spectrum disorders who underwent pregnancy termination in the second trimester: a retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. July 11 2018; 18 (1): 298

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Bernardo Enriquez Guillen
bguillen@uach.mx
Chihuahua. México.

EVALUACIÓN DEL FLUJO HEMODINÁMICO EN EL ISTMO AÓRTICO, COMO PREDICTOR TEMPRANO DE EVOLUCIÓN PERINATAL ADVERSA

EVALUATION OF HEMODYNAMIC FLOW IN THE AORTIC ISTHMUS, AS AN EARLY PREDICTOR OF ADVERSE PERINATAL OUTCOME

Dra. Nina Blanco Ramírez 1
Dra. Joneidys Malavé Palacios 2
Dr. Luis Cadena León 3

Dr. Jeiv Gómez Marín 4
Dr. Carlos Cabrera Lozada 5

Fecha de recepción: enero 18, 2025
 Fecha de aceptación: febrero 1, 2025

Cómo citar este artículo:

Blanco Ramírez N., Malave Palacios K., Cadena León L., Gómez Marín J., Cabrera Lozada C. Evaluación del flujo hemodinámico en el istmo aórtico, como predictor temprano de evolución Perinat adversa. Rev Latin Perinatal (2025) 28 (1) 25-41

RESUMEN

Se evalúa la capacidad predictiva de la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico (IAo) para resultado perinatal neonatal adverso en fetos con crecimiento fetal restringido (CFR). Se reporta un estudio prospectivo, descriptivo, transversal, de casos y controles con muestreo no probabilístico intencional de 50 pacientes con CFR (casos) y 50 gestantes con peso fetal normal (controles) que acudieron a la Maternidad "Concepción Palacios", con edad gestacional entre 28 y 41 semanas con 6 días, entre mayo y julio de 2020. Se les realizó perfil hemodinámico materno fetal, así como medición del índice de pulsatilidad (IP) del IAo. El IP promedio del IAo en pacientes con CFR fue $2,7 \pm 0,4$ y en el grupo control fue $2,6 \pm 0,2$, sin significancia estadística (CI 95 %). En el grupo casos, 25 % entre 28 y 35 semanas y 14,7 % mayores a 35 semanas, tenían IP del IAo β P95, sin significancia estadística (CI 95 %). Hubo asociación significativa entre un IP del IAo $>$ P95 y el de las arterias uterina, umbilical, cerebral media, el índice cerebro-placentario y el ductus venoso (CI

95 %). El diagnóstico de CFR no influyó en la relación entre el IP del IAo $>$ al P95 y las otras variables vasculares. Se concluye, que el IP del IAo es capaz de predecir resultados perinatales neonatales adversos en pacientes con y sin CFR, se relaciona con la alteración de otros parámetros vasculares al Doppler.

PALABRAS CLAVE: Istmo aórtico, Crecimiento fetal restringido, Resultado perinatal adverso.

ABSTRACT

To evaluate the predictive capacity of the flow rate wave of the aortic isthmus (AoI) for adverse perinatal neonatal outcome in fetuses with fetal growth restriction (FGR). Prospective, descriptive, cross-sectional, case-control study using a non-probabilistic sampling of 50 pregnant patients with FGR (cases) and 50 pregnant with normal fetal growth (controls) that went to the "Concepcion Palacios" Maternity, with gestational age between 28 weeks and 41 weeks and 6 days, on the interval May-July 2020. A Doppler maternal fetal

hemodynamic profile was performed, as well as measurement of the pulsatility index (PI) of the AoI. The mean PI of the AoI in patients with FGR was 2.7×0.4 and in the control was 2.6×0.2 , without statistical significance (IC 95 %); 5 between the first, 25% between 28 and 35 weeks and 14.7% greater than 35 weeks, had a $> P95$ PI, without statistical significance (IC 95 %). There was significant association between a PI of the AoI $> P95$ and that of the uterine arteries, umbilical, middle cerebral, the cerebro-placental ratio, and the venous ductus (IC 95 %)

Diagnosis of FGR did not influence the relationship between the PI of the AoI $> P95$ and the other vascular variables. Conclusions: The PI of the AoI is able to predict adverse perinatal outcomes in patients with and without FGR, and is related to alteration of other parameters vascular to the Doppler.

KEYWORDS: Aortic isthmus, fetal growth restriction, adverse perinatal outcome.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento fetal restringido (CFR) ha sido asociado a mayor morbilidad perinatal, causada como consecuencia directa de los cambios fisiopatológicos que determinan esta condición, así como la prematuridad asociada a su manejo. Un adecuado diagnóstico y vigilancia antenatal son fundamentales para disminuir su impacto perinatal a mediano y largo plazo.

El CFR está regulado por factores maternos, fetales y placentarios. El adecuado comportamiento de estos tres factores permite al feto obtener un crecimiento en talla y peso genéticamente predeterminado. Paralela a la morbilidad perinatal, existe evidencia que asocia el CFR con importantes

alteraciones en la vida adulta tanto metabólica como cardiovascular (1). Afecta al 10 % de todos los embarazos. En general, está asociado con un aumento de 10 veces en el riesgo perinatal. (2). En Venezuela, se encuentra en 8,7 %, similar a la frecuencia de Latinoamérica que oscila entre 6 % y 28 % con un promedio de 9 % (3).

El CFR es una patología de causa multifactorial y manejo complejo para el Obstetra. No alcanzar su potencial de crecimiento representa para el feto un aumento significativo del riesgo de morbilidad perinatal. Para su definición se utilizan tablas de crecimiento intrauterino, aceptando como crecimiento normal el peso para la edad gestacional entre los percentiles (P) 10 y 90. Para evaluar el crecimiento fetal se utilizan elementos clínicos como la estimación del peso fetal mediante la medición biométrica mediante ecografía, pruebas de bienestar fetal anteparto, como el monitoreo fetal anteparto y el perfil biofísico fetal, así como la evaluación de flujos sanguíneos de territorios vasculares (1-33).

La evaluación del feto con CFR, incluye la realización del perfil hemodinámico materno fetal (PHMF), en la que participan: la insonación de las arterias uterinas (AUt), arteria umbilical (AU), arteria cerebral media (ACM) y ductus venoso (DV). En general, se realiza un análisis semicuantitativo de sus ondas de velocidad de flujo (OVF), mediante numerosas fórmulas e índices descriptivos. Sin embargo, a8 mayor diferencia entre la magnitud del pico de velocidad sistólico y la velocidad diastólica final de un vaso, mayores valores de IP, y por tanto mayor impedancia o resistencia vascular del vaso insonado (1-19).

Los vasos insonados son las AUt, la AU, la ACM y el DV, de forma accesoria

signos venosos adicionales al DV como la pulsatilidad de la vena umbilical. Se ha sugerido complementar con la insonación del istmo aórtico (IAo) en el corte del arco aórtico o el corte de 3 vasos-tráquea (3VT), también conocido como corte de la "V", si bien no se incluye de rutina en los protocolos de realización del PHMF, amén de constituir un parámetro de funcionalismo cardíaco global, ha demostrado tener capacidad de predecir alteraciones del neurodesarrollo a mediano y largo plazo en presencia de alteraciones en el Doppler de la AU, la ACM y el índice cerebro-placentario (ICP). Su evaluación podría alertarnos del feto comprometido antes de que se produzca morbilidad neurológica, en etapas previas a la acidosis fetal (1-19).

En el caso específico del IAo, segmento vascular localizado entre el origen de la arteria subclavia izquierda y la desembocadura aórtica del ductus arterioso, es la única conexión arterial entre el sistema vascular derecho e izquierdo fetal. Por lo que su patrón de flujo sanguíneo refleja el balance del gasto cardíaco ventricular y la impedancia placentaria y cerebral.

Además de la evaluación cualitativa de la OVf, se han descrito el uso de varios índices (1-19), estando entre los más conocidos el IP y el índice de flujo ístmico (IFI), que es resultado de la sumatoria de la integral velocidad/tiempo (IVT) sistólica y diastólica dividido entre la IVT sistólica.

Una forma sencilla de evaluar el IAo es ver su morfología y clasificarla en patrones fisiológicos, cuando el flujo diastólico es positivo o anterógrado, con su onda o nadir retrógrado normal dependiente del *ductus* arterioso y que a medida que avanza la edad gestacional se profundiza,

sin llegar a tener un porcentaje mayor 30% en relación a su pico sistólico, o patrones no fisiológicos que corresponden a diversos grados de negatividad, inversión o reversa del flujo diastólico y que han sido utilizados para señalar mal pronóstico neurológico puesto que el flujo cerebral dependería de la sangre del ventrículo derecho que tiene un tenor de oxígeno menor a la del ventrículo izquierdo. El IP del IAo aumenta progresivamente mientras que el IFI decrece en condiciones fisiológicas a medida que avanza la gestación, desde la segunda mitad del mismo por predominancia ventricular derecha y la relación entre las resistencias vascular placentarias (en meseta) y cerebrales (curvilíneo declinando hacia el final del embarazo) (1-19).

La expresión de flujo diastólico ausente o retrógrado que se expresa en la valoración cualitativa de la OVf del IAo o el uso del IFI, se correlaciona con el aumento del IP IAo por encima de lo normal, la cual está asociada con aumento de resistencia vascular placentaria mayor a las cerebrales, con pobre pronóstico neurológico y cardiovascular, como marcador de funcionalismo cardíaco se ha asociado a disminución del cumplimiento de la actividad (*compliance*) ventricular izquierda y evaluación global de funcionalismo cardíaco en conjunto con el gasto cardíaco, al igual que el IP del IAo.

El Servicio de Medicina Materno Fetal (MMF) de la Maternidad Concepción Palacios (MCP), así como el Programa de Especialización en MMF de la MCP y el Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la MCP, han incluido la evaluación del IAo en fetos con CFR basados en la revisión exhaustiva de la evidencia en el diagnóstico, seguimiento y manejo de los casos de CFR, con pautas de práctica

clínica recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el protocolo de defectos de crecimiento fetal del Hospital Clínic de Barcelona, grupos de trabajo nacionales e internacionales, así como evidencia institucional en la integración de las pruebas de funcionalismo cardíaco y bienestar fetal (1-44). Sin embargo, hay carestía de trabajos en publicaciones biomédicas, en la MCP relacionando la OVF del IAo con el resultado perinatal en el CFR y cambios del PHMF en las AUt, la AU, la ACM y el DV, además del ICP.

Venezuela padece una emergencia humanitaria con aumento de la morbimortalidad perinatal, reflejada en las tasas de mortalidad perinatal y neonatal, así como las tasas de muerte fetal y de muerte fetal tardía en el período comprendido entre el año 2019 y el año 2023, que en la MCP, fueron de 47,34 x 1000 nacimientos, 35,57 x 1000 nacidos vivos, 42,09 x 1 000 nacimientos y 23,27 x 1000 nacimientos, con aumento de 2 a 4 veces respecto a los objetivos de desarrollo sustentable para el año 2030 de la Organización de Naciones Unidas (ONU) (36). El 45,20 % de los casos de muerte neonatal en la MCP, se presentan en neonatos con bajo peso al nacer. 47,48 % de la mortalidad neonatal corresponde a prematuros extremos y muy prematuros, con 54,26 % de mortalidad neonatal en recién nacidos con edad gestacional > 32 semanas (36).

Urge la necesidad de investigar los parámetros de funcionalismo cardíaco y bienestar fetal en el CFR y su relación con el resultado perinatal, como la evaluación de la OVF al Doppler del IAo, para producir

aportes en las decisiones de diagnóstico, seguimiento y manejo del CFR, que contribuyan a la disminución de resultados perinatales adversos, en concordancia con las recomendaciones de grupos de trabajo de investigación nacionales e internacionales, así como organismos como la OMS, la ISUOG, el ACOG, para integrar protocolos y guías de práctica clínica del CFR (1-40).

Con base a lo expuesto previamente, el presente estudio se realizó con la finalidad de evaluar la relación entre la OVF del IAo y el resultado perinatal en el CFR a partir de las 28 semanas de gestación, en pacientes que acudan al Servicio de MMF de la MCP.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal, de casos y controles. Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico intencional de 100 pacientes gestantes, que acudieron a los Servicios de Prenatal, Ultrasonido y la Unidad de Ecografía del Servicio de MMF, en el período comprendido entre mayo-julio de 2020, con edad gestacional entre 28 y 41 semanas con 6 días, divididas en 2 grupos: 50 gestantes con CFR (casos) y 50 gestantes con crecimiento fetal normal (controles). Los criterios de inclusión utilizados fueron: a) edad gestacional comprendida entre las 28-41 semanas con 6 días, b) diagnóstico de CFR o crecimiento fetal normal, c) resolución obstétrica en la MCP con valoración neonatal por el Servicio de Neonatología, d) confirmación postnatal de bajo peso al nacer en los fetos diagnosticados prenatalmente como CFR.

Los criterios de exclusión empleados fueron: 1) resolución obstétrica en una institución diferente a la MCP; 2) imposibilidad de realizar perfil hemodinámico materno fetal previo a resolución obstétrica;

3) diagnóstico de macrosomía fetal; 4) diagnóstico de anomalía fetal estructural o funcional previa (incluyendo cardiopatías estructurales y/o funcionales); 5) marcadores ecográficos de cromosomopatías o cariotipo fetal alterado; 6) embarazo múltiple; 7) frecuencia cardíaca fetal basal por encima de 180 latidos por minuto o por debajo de 90 latidos por minuto al momento de la captación para el estudio; 8) muerte fetal anteparto.

En cuanto al procedimiento realizado, previa autorización del Comité Académico del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología, la Jefatura de Servicio de MMF, la Jefatura de Servicio de Ultrasonido, la Jefatura de Servicio de Prenatal y del Comité de Bioética de la MCP, se seleccionó la muestra que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión, previa explicación del estudio, con la respectiva firma del consentimiento autorizado por las pacientes que aceptaron su participación voluntaria en el estudio. Se llenó una ficha de registro para propósitos del presente trabajo, que incluyó datos de identificación personal, parámetros clínicos incluyendo la edad gestacional y de parámetros ecográficos

Se determinó el peso fetal estimado mediante la fórmula de Hadlock *et al.* (29,30), que incluyó en su cálculo el DBP, CC, CA y LF. Se estableció el percentil de crecimiento ponderal fetal según la edad gestacional, utilizando las tablas percentiladas de la OMS, disponibles a través de una calculadora en línea (31, 32). Se consideró CFR, peso fetal estimado < P10 y macrosomía fetal (MF) > P90, crecimiento fetal normal entre P10 y P90 (33, 34). Se realizó PHMF según recomendaciones de la ISUOG y del Hospital Clínic de Barcelona

(21-24). Se registraron los IP de las AUt, AU, la ACM, el ICP y el DV, en relación a tablas percentiladas por edad gestacional (37-40).

Se procedió a la insonación del istmo aórtico (**Figura 1**), en el corte sagital del arco aórtico o el corte de 3VT (corte de la “V”). La muestra del Doppler debió ubicarse unos milímetros más allá del origen de la arteria subclavia izquierda en el corte del arco aórtico. La muestra debió colocarse justo antes de la convergencia del IAo en el *ductus* arterioso en el corte de la “V”. Se identificó el vaso con Doppler color y se utilizó escalas de velocidad media-alta (>60cm/s). El zoom tuvo que ser suficiente para que el área de interés ocupe >50% de la pantalla. El ángulo de insonación debió ser siempre inferior a 30°, lo cual es más fácil en el corte de la “V”. El tamaño de la muestra del Doppler debió ser equivalente al tamaño del vaso (7, 10, 18 23-25, 35, 41).

Para el estudio, debió realizarse la exploración en ausencia de movimientos respiratorios fetales. Se obtuvieron de 3 a 5 OVF de similares características para la medición, con una escala adecuada de Doppler pulsado de frecuencia de repetición de pulsos, ocupando al menos tres cuartas partes del eje de las “y”, con la línea de base en el cuarto inferior del eje, pero permitiendo valorar la presencia de flujo reverso. Se realizó diferenciación del flujo del ductus arterioso. Ayudó la localización anatómica precisa, la presencia de la incisura protodiastólica y la morfología de la sístole que tiene mayor aceleración en el istmo. Para los casos de complicada identificación de los puntos de reparo ecográfico en el corte del arco aórtico y el corte de la “V”, se requirió del uso del *power* Doppler (7, 10, 18, 23-25, 35, 41).

Se realizó medición del IP determinada en forma automática por el equipo de

ultrasonido o manual por el operador, siguiendo la fórmula de (S o Velocidad sistólica máxima – D o Velocidad diastólica final) / Velocidad promediada en el tiempo del IAo, en relación a tablas por percentiles por edad gestacional de Del Río *et al.* (40). Se consideró patológico un IP del IAo > P95.

Una vez hecho el registro, se esperó el nacimiento para la evaluación del neonato. La evaluación y seguimiento de los neonatos fue realizada por los pediatras y residentes del Servicio de Neonatología adscritos a la Sala de Partos de la MCP bajo supervisión de un especialista en neonatología, para corroborar el diagnóstico de CFR prenatal como bajo peso al nacer, y establecer la presencia o ausencia de resultado perinatal neonatal adverso, el cual se definió por la presencia de cualquiera de estos criterios: 1. Presencia de líquido meconial visualizado durante la realización de la cesárea o parto; 2. Necesidad de medidas de reanimación

cardiopulmonar del neonato (RCP); 3. Apgar al primer minuto y a los 5 minutos < 7 puntos; 4. Ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal de la MCP; 5. Muerte neonatal precoz.

Los datos perinatales fueron recogidos hasta el momento del egreso del recién nacido. Para el tratamiento estadístico de los datos obtenidos, se procedió a su procesamiento en los softwares Excel 2019 y SPSS versión 23. Se utilizó estadística descriptiva calculando las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas evaluadas. La asociación entre estas variables se realizó utilizando tablas cruzadas con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. En todos los casos, se consideró para significancia estadística una $p < 0,05$ y un intervalo de confianza (IC) del 95 %, con un nivel de confianza del 95 % y un margen de error del 5 %.

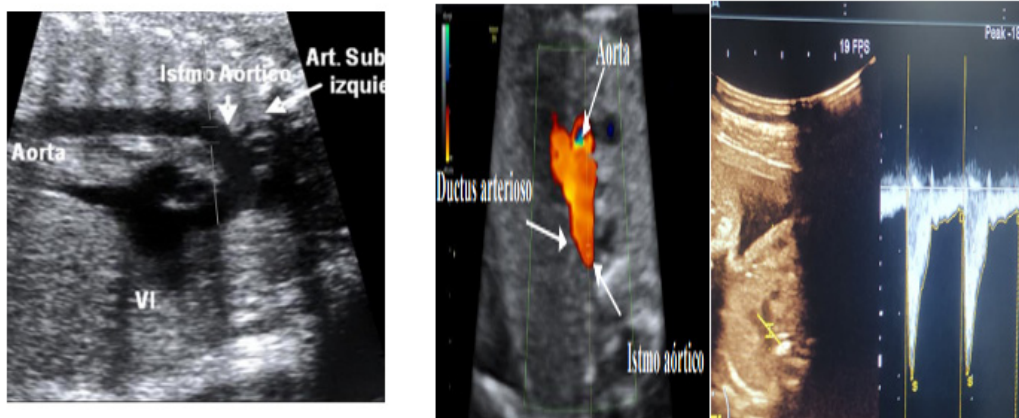


Figura 1. Técnica de evaluación de la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico. A. Insonación del istmo aórtico en corte sagital de tórax fetal evidenciando el arco aórtico, nótese que la muestra del Doppler se coloca unos milímetros más allá del origen de la arteria subclavia izquierda. B. Insonación del istmo aórtico en corte axial de tórax fetal a nivel del corte de los tres vasos y tráquea, nótese que la muestra del Doppler se coloca justo antes de la convergencia del istmo aórtico y el ductus arterioso. C. Medición del índice de pulsatilidad (7, 10, 18 23-25, 35, 41).

RESULTADOS

Se evaluaron 100 gestantes: 50 con CFR y 50 con crecimiento fetal normal. El IP del IAo obtenido en pacientes con CFR tuvo una media aritmética y desviación estándar de $2,7 \pm 0,4$ con mínimo de 2,15 y máximo de 3,68; en 31 pacientes (62 %) estuvo en el rango de 2,25 a 2,75. Entre las pacientes sin CFR, la media aritmética y desviación estándar fueron $2,6 \pm 0,2$, 27 tuvieron un IP del IAo entre 2,25 y 2,75, y en 20 (40 %) estuvo entre 2,75 y 3,25, con significancia estadística (IC 95 %).

Entre las pacientes con CFR, hubo 16 con edad gestacional entre 28 y 35 semanas y 34 con edad gestacional > 35 semanas, 4 gestantes (25 %) con edad gestacional entre 28 y 35 semanas, tenían un IP del IAo $\geq P95$. Entre las 34 pacientes con más de 35 semanas, 5 (14,7 %) tenían un IP del IAo $> P95$. En aquellas con crecimiento fetal normal, una tenía entre 28 y 35 semanas y su IP del IAo fue normal. Entre las 49 con edad gestacional mayor a 35 semanas, sin CFR, 1 tuvo el IP del IAo $> P95$. No se encontró diferencia con significancia estadística con respecto a la edad gestacional y el IP del IAo, así como inter observador (IC 95 %).

Con respecto a la puntuación de Apgar al primer minuto < 7 puntos, la media aritmética y desviación estándar del IP del IAo fue de $2,9 \pm 0,5$ en fetos con CFR y de $2,4 \pm 0,5$ en fetos con crecimiento normal, mientras que en fetos con CFR con puntuación de Apgar ≥ 7 puntos al primer minuto fue de $2,6 \pm 0,4$ en fetos con CFR y en fetos con crecimiento fetal normal fue de $2,7 \pm 0,2$. No se encontró diferencia con significancia estadística (IC 95 %).

En lo que se refiere a la puntuación de Apgar a los 5 minutos, no se registraron neonatos con puntuación < 7 puntos tanto

en gestantes con CFR como en gestantes con crecimiento fetal normal. La media aritmética y desviación estándar del IP del IAo en fetos con CFR y en fetos con crecimiento fetal normal con puntuación de 7 y 8 puntos fueron de $2,9 \pm 0,4$ y $2,4 \pm 0,5$, con puntuación de 9 puntos fueron de $2,7 \pm 0,5$ y $2,7 \pm 0,2$, con puntuación de 10 puntos fueron de $2,5 \pm 0,2$ y de $2,7 \pm 0,2$. No se encontró diferencia con significancia estadística (IC 95 %).

En cuanto a la presencia de líquido amniótico meconial en fetos con CFR, la media aritmética y desviación estándar del IP del IAo fue de $2,7 \pm 0,4$ en presencia de líquido meconial y de $2,8 \pm 0,4$ en ausencia de líquido meconial. En fetos con crecimiento normal, no se registraron casos de presencia de líquido meconial y el IP fue de $2,6 \pm 0,2$. No se encontró diferencia con significancia estadística (IC 95 %). En cuanto a la realización de RCP neonatal en fetos con CFR, la media aritmética y desviación estándar del IP del IAo fue de $3,1 \pm 0,5$, en fetos con crecimiento normal fue de $3,0 \pm 0$, en aquellos casos en que no se realizó RCP en fetos con CFR, el IP del IAo fue de $2,8 \pm 0,4$, mientras que en fetos con crecimiento normal fue de $2,6 \pm 0,2$. No se encontró diferencia con significancia estadística respecto al IP del IAo y la necesidad de RCP neonatal.

La media aritmética y desviación estándar del IP del IAo en fetos que ingresaron a la UTIN de la MCP, fue de $2,8 \pm 0,5$ en fetos con CFR $2,8 \pm 0,5$ y de $2,6 \pm 0,4$ en fetos con crecimiento normal. En los fetos que no ingresaron a la UTIN de la MCP, fueron de $2,6 \pm 0,3$ en fetos con CFR y de $2,7 \pm 0,2$ en fetos con crecimiento fetal normal. No se encontró diferencia con significancia estadística respecto al IP del IAo y el ingreso a UTIN.

La media aritmética y desviación estándar del IP del IAo en neonatos que egresaron con vida de la MCP fue de $2,7 \pm 0,4$ en fetos con CFR y de $2,6 \pm 0,2$ en fetos con crecimiento normal. En cuanto a la muerte neonatal fue de $3,0 \pm 0$ en fetos con CFR y no se registraron muertes neonatales en los fetos con crecimiento normal. No se encontró diferencia con significancia estadística respecto al IP del IAo y la presencia de muerte neonatal.

Con respecto al IP del IAo y la presencia o ausencia de resultados perinatales neonatales

adversos, de forma general, de los 9 pacientes con CFR que tenían IP del IAo $> P95$, 8 (88,9 %) que tuvieron resultado perinatal neonatal adverso; 16 (39 %) con IP del IAo $\leq P95$ tuvieron resultado perinatal neonatal adverso. Entre aquellos fetos con crecimiento fetal normal, un caso con IP del IAo $> P95$ y 3 (6,1 %) con IP del IAo $\leq P95$, tuvieron resultado perinatal neonatal adverso. Se encontró diferencia con significancia estadística entre el IP del IAo y la presencia de resultados perinatales adversos (IC 95 %) (Tabla 1).

Tabla 1
Índice de pulsatilidad del istmo aórtico y la presencia
o ausencia de resultados perinatales neonatales adversos
en fetos con crecimiento fetal restringido y crecimiento fetal normal

Resultados perinatales neonatales	Crecimiento fetal restringido		Crecimiento fetal normal	
	IP* del istmo aórtico $>P95$ n (%)	IP* del istmo aórtico $\leq P95$ n (%)	IP* del istmo aórtico $> P95$ n (%)	IP* del istmo aórtico $\leq P95$ n (%)
Satisfactorio	1 (11,1)	25 (61)	0 (0)	46 (93,9)
Adverso	8 (88,9)	16 (39)	1 (100)	3 (6,1)

$p < 0,0001$

*Índice de pulsatilidad

En cuanto a la evaluación del IP de las AUt, la AU, la ACM y el DV, además del ICP, en gestantes con CFR y crecimiento fetal normal. En los fetos con CFR, 25 (50 %) tuvieron el IP de AUt $> P95$, en 8 (16 %) el IP de la AU $> P95$, en 13 (26 %) el IP de la ACM fue $< P5$, en 17 (34 %) el ICP era $< P5$ y en 2 (4 %) el IP del DV fue $> P95$. En los fetos con crecimiento normal, 1 (2 %) tuvo el IP de AUt $> P95$, 1 (2 %) el IP de la AU $>$

$P95$, 4 (8 %) el IP de la ACM fue $< P5$, en 4 (8 %) el ICP era $< P5$ y en 1 (2 %) el IP del DV fue $> P95$. Se encontró diferencia con significancia estadística entre fetos con CFR y fetos con crecimiento normal en el IP de las AUt, la AU, la ACM y el ICP (IC 95 %), no se encontró diferencia con significancia estadística en el DV entre fetos con CFR y fetos con crecimiento fetal normal (IC 95 %) (Tabla 2).

Tabla 2
Mediciones Doppler en gestantes con CFR y con desarrollo normal

Parámetros al Doppler	Con crecimiento intrauterino restringido	Sin crecimiento intrauterino restringido	p
	n (%)	n (%)	
Arteria uterina			< 0,0001
≤ P95	25 (50)	49 (98)	
> P95	25 (50)	1 (2)	
Arteria umbilical			0,036
≤ P95	42 (84)	49 (98)	
> P95	8 (16)	1 (2)	
Arteria cerebral media			0,033
≥ P5	37 (74)	46 (92)	
< P5	13 (26)	4 (8)	
Índice cerebro-placentario			0,003
≥ P5	33 (66)	46 (92)	
< P5	17 (34)	4 (8)	
<i>Ductus</i> venoso			1,000
≤ P95	48 (96)	49 (98)	
> P95	2 (4)	1 (2)	

Finalmente, en cuanto a la relación del IP del IAo y el IP de los otros parámetros Doppler evaluados al PHMF y la realización del ICP, en gestantes con CFR, hubo diferencia con significancia estadística entre el IP de las AUt > P95 en 16 casos (39 %) y un IP del IAo > P95 en 9 casos (100 %), la AU > P95 en 2 casos (4,9 %) y un IP del IAo > P95 en 6 casos (66,7 %), la ACM < P5 en 5 casos (12,2 %) y un IP del IAo > P95 en 8

casos (88,9 %), el ICP < P5 en 9 casos (22 %) y un IP del IAo > P95 en 8 casos (88,9 %), y el DV > P95 en ningún caso y un IP del IAo > P95 en 2 casos (22,2 %) (IC 95 %) (Tabla III). No se encontró diferencia con significancia estadística entre el diagnóstico de CFR y la relación del IP del IAo con el resto de los parámetros al Doppler (IC 95 %).

Tabla III
Distribución de pacientes según la relación entre el índice de pulsatilidad del istmo aórtico y otros parámetros al Doppler en gestantes con CFR

Parámetros al Doppler	Istmo aórtico ≤ P95		Istmo aórtico > P95		P
	n (%)		n (%)		
Arteria uterina					0,003
≤ P95	25	(61)	0		
> P95	16	(39)	9	(100)	
Arteria umbilical					< 0,0001
≤ P95	39	(95,1)	3	(33,3)	
> P95	2	(4,9)	6	(66,7)	
Arteria cerebral media					< 0,0001
< P5	5	(12,2)	8	(88,9)	
≥ P5	36	(87,8)	1	(11,1)	
Índice cerebro-placentario					< 0,0001
< P5	9	(22)	22,0	8 (88,9)	
≥ P5	32	(78)	78,0	1 (11,1)	
<i>Ductus</i> venoso					0,003
≤ P95	41	100,0	7	77,8	
> P95	0	0,0	2	22,2	

DISCUSIÓN

El CFR es una patología multifactorial que aumenta la morbilidad perinatal, lo cual hace imprescindible el diagnóstico oportuno para tomar la conducta en el momento adecuado. Debido al escenario complejo, impera la búsqueda de parámetros útiles en la evaluación Doppler que permitan disminuir la morbilidad fetal y perinatal (1-19, 35, 36, 42).

Este estudio permitió observar la relación entre los parámetros Doppler de uso rutinario en el PHMF, más el ICP, con el IP del IAo, y el resultado perinatal adverso neonatal. Para el IAo fetal se encontraron medias del IP de 2,25 y 2,75 en un 54 % para los fetos sin CFR, con valores menores a lo que corresponde el percentil 95 y un IP en fetos con CFR entre 2,25 y 2,75 en 62 % pero con un 16,0 % con valores de IP hasta de 3,7, considerándose $> P95$. Estas mediciones reflejan un IA alterado, con posterior riesgo aumentado de resultado perinatal neonatal adverso, lo que coincide con los resultados obtenidos por el grupo de Del Rio *et al.*, (7) quienes proponen al IP como el parámetro más útil para detectar alteraciones a nivel del IAo fetal y posterior resultado perinatal adverso. También está en concordancia con el estudio de Rodríguez (43), sobre el valor del Doppler del IAo para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares. Se observó diferencias significativas entre los grupos de bajo peso para la edad gestacional con valores de IP del IAo medios de 3,54 y en aquellos con peso normal para la edad gestacional de 2,48. Ambos estudios difieren en que Rodríguez (43), incluyó gestaciones simples y gemelares y en la presente serie solo se incluyeron gestaciones únicas.

En los hallazgos actuales se observa que el flujo a través del IAo en los fetos con CFR se

altera presentando un IP $> P95$, a diferencia de los fetos con crecimiento normal. Los fetos que tienen alteración al Doppler, tuvieron finalización del embarazo en edades gestacionales tempranas, en algunos casos menores a 35 semanas. Un trabajo realizado en el Servicio de MMF de la MCP correlacionó la valoración cualitativa de la OVF del IAo y el IP por Utrera Sánchez (42), encontró mayor frecuencia de alteraciones del IAo en CFR con edad gestacional < 32 semanas.

Es importante observar que en nuestras series se encontraron valores de IP del IAo más elevados en pacientes sin CFR. Eso tiene que ver con el hecho de que en este grupo hay más pacientes con edades gestacionales mayores, entre las 28 semanas y las 41 semanas con 6 días, en las que el valor del IP, aunque es más alto, no alcanza el P95 para la edad gestacional.

Este hallazgo destaca la importancia de no considerar el valor absoluto del IP del IAo, sino relacionar el valor obtenido con la edad gestacional y ubicarlo en el percentil que corresponda. Esto se hizo evidente cuando se relacionó el IP del IAo en pacientes con y sin CFR, según la edad gestacional. Es fácil evidenciar la edad gestacional más elevada en pacientes sin CIR, pero también la mayor frecuencia de alteración del IP del istmo aórtico por encima del P95 en aquellas con CFR, independientemente de que el valor absoluto pueda haber sido menor. A este respecto, la edad gestacional no afectó el comportamiento del IP del IAo en fetos con CFR y sin CFR.

Todos los territorios vasculares mostraron valores significativamente más alterados en los casos con resultado perinatal neonatal adverso. Kennelly *et al.*, (9) realizaron un

estudio sobre el uso clínico de las formas de onda IAo para monitorizar el deterioro fetal con CFR y su evaluación fue enfocada en la morfología de la OVf y no en el IP.

Los autores consideran más práctico usar el IP del IAo por ser el parámetro más utilizado dada su independencia en relación al ángulo de insonación y este refleja la resistencia periférica a lo largo de todo el ciclo, si bien es cierto que en los estadios III, IV y V, hay mayor tendencia a morbimortalidad perinatal con la valoración cualitativa de la OVf o el uso del IFI, según la clasificación propuesta por Fouron originalmente (9, 42, 44). De hecho, los valores que se obtuvieron fueron más altos en pacientes con evolución perinatal adversa, independientemente de que tuvieran CFR o no, es decir, el IP del IAo se altera en pacientes con mala evolución, independientemente de la causa y de la expresión clínica que lo cataloga como evolución adversa. Los valores más elevados se obtuvieron en fetos que necesitaron RCP neonatal (con y sin CFR) y en el caso de muerte neonatal.

Además, las alteraciones del IP del IAo han demostrado correlacionarse clínicamente con la puntuación de Apgar al primer minuto y a los 5 minutos < 7 puntos, con necesidad de RCP neonatal, comorbilidad grave como síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI), sepsis neonatal, ingreso a una UTIN y mortalidad perinatal (mortalidad fetal tardía y mortalidad neonatal) (35, 36, 42).

Los resultados con respecto al riesgo aumentado de resultado perinatal neonatal adverso, se asocian a varios estudios, en los cuales el IP del IAo $> P95$ se correlaciona con mayor deterioro hemodinámico fetal. El reporte de Del Río *et al.* (7), evidenció que

en 21/51 casos con CFR (41 %) el IP del IAo fue $> P95$ (7). El estudio de Vasudeva *et al.* (19), observó que el Doppler anormal del IAo tuvo correlación significativa con un ICP $< P5$, flujo diastólico ausente o en reversa en la AU y un IP alto en el DV. El cociente de probabilidad positivo para predecir el resultado perinatal adverso compuesto fue de 10,2 para la FDB o FDR en la AU, 9,6 para el ICP bajo, 2,28 para el flujo ausente o retrógrado en el IAo y 2 para el *ductus* venoso anormal (19).

Utrera Sánchez (42), entre los resultados obtenidos con respecto a la evaluación de la asociación entre el IP de la onda de velocidad de flujo del IAo y el resultado perinatal, observó que entre las pacientes con IP $< P95$, 40 casos (88,9 %) el Apgar del neonato fue ≥ 7 puntos, 28 casos (62,2 %) no requirieron ingreso a UTIN, 21 casos (46,7 %) presentaron morbilidad grave, destacando 8 casos (17,8 %) de SDR y 7 casos (15,5 %) de EHI. En 38 casos (84,4 %), el neonato sobrevivió. En este grupo de pacientes hubo 1 muerte fetal (2,2 %) y 6 muertes neonatales (13,3 %).

Entre las pacientes con IP del IAo $\geq P95$, en 9 casos (56,3 %) el Apgar del neonato fue < 7 puntos, 13 casos (81,3 %) requirieron ingreso a UTIN, los 16 casos (100 %) tuvieron morbilidad grave, predominando la EHI en 8 casos (50 %); solo 4 neonatos (25 %) sobrevivieron. En dicho grupo ocurrió una muerte fetal (6,3 %) y 11 (68,8 %) muertes neonatales. No se encontró diferencia con significancia estadística con respecto a los días de hospitalización en UTIN y el IP del IAo (IC 95 %). Se encontró diferencia con significancia estadística entre el IP del IAo y la puntuación de Apgar a los 5 minutos, el ingreso a UTIN, la morbilidad grave y el resultado perinatal final (IC 95 %) (42).

Se encontró que las diferencias entre los valores del IP del PHMF y el IAo, el ICP, son más marcadas en el caso del IAo que en el resto de los territorios vasculares analizados por lo que se puede afirmar, como defienden varios autores, que el IAo es un marcador sensible del estado de compromiso fetal (1-19, 35, 36, 42-44).

Al evaluar la correlación entre los parámetros hemodinámicos del IAo fetal y los vasos más utilizados en la clínica: AUt, AU, ACM y DV, se puede observar que las alteraciones de los parámetros hemodinámicos del IAo se correlacionan significativamente con las alteraciones de los otros territorios vasculares estudiados. La explicación fisiopatológica de este hallazgo es que la circulación fetal es un circuito dinámico donde los cambios en uno de los puntos del sistema pueden repercutir en el resto de la circulación fetal, demostrando así que el estudio del IAo en sí mismo y en combinación con los otros parámetros Doppler podría advertir sobre el estado fetal comprometido; además se evidencia que se altera incluso antes que el *ductus* venoso, en estadios previos a la acidosis fetal. Una vez más, esa correlación es independiente de la presencia o no de CFR. Es decir, no se asocia a la causa, CFR, sino a las consecuencias hemodinámicas de las patologías fetales, CFR, entre otras (1-19, 35, 36, 42-44).

En cuanto a la evolución de los parámetros Doppler del IAo, específicamente en este estudio, los resultados del IP a lo largo de la gestación coinciden con lo descrito por Utrera Sánchez (42) y Fouron (44), comprobando que después de la segunda mitad del embarazo se produce un aumento progresivo y significativo de la impedancia evidenciada por el aumento significativo del IP.

Como limitación del estudio, además de la necesidad de realizar análisis de la diferencia intra e inter observador con múltiples sonografistas, se requiere mayor intervalo de tiempo y volumen de muestra, así como estudios observacionales para correlacionar secuelas en el neurodesarrollo e histopatología placentaria (42-44). Así como la limitante de no realizarse gasometría arterial a los neonatos como parámetro para catalogarlos con resultado perinatal adverso en vista de no contar con los materiales necesarios en la institución para realizarlos. Estos datos son un aporte relevante pues evidencian la capacidad del IP del IAo como predictor de resultado perinatal adverso, al identificar al feto en una situación comprometida, pudiendo tener relevancia en la toma de decisiones sobre el momento óptimo de la extracción fetal, para obtener mejores resultados perinatales, así como mejorar el pronóstico perinatal a largo y mediano plazo de estos neonatos.

CONCLUSIONES

El IP del IAo es capaz de predecir resultados perinatales neonatales adversos en pacientes con y sin CFR.

El estudio del IP del IAo junto a los vasos insonados convencionalmente en PHMF (AUt, AU, ACM y DV), además del ICP, en fetos con CFR, lo identifica como un parámetro que permite la toma de decisiones clínicas en cuanto al seguimiento y resolución obstétrica oportuna.

Además de la necesidad de realizar análisis de la diferencia intra e inter observador con múltiples sonografistas, es recomendable realizar estudios nacionales con mayor muestra poblacional, incluyendo estudios de cohorte y ensayos clínicos, para reforzar la cantidad y calidad de evidencia del impacto

positivo de la utilización del IAo en la práctica clínica del diagnóstico, clasificación y manejo de fetos con CFR y su aporte en disminuir la morbilidad perinatal

BIBLIOGRAFIA

1. Sepúlveda ES, Crispi BF, Pons AG, Gratacos ES. Restricción de crecimiento intrauterino. Rev Méd Clín Las Condes [Internet]. 2014 [consultado el 7 de octubre de 2022];25(6):958–963. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-restriccion-crecimiento-intrauterino-S0716864014706443>.

2. Ayala-Peralta F, Ayala-Moreno D, Guevara-Ríos E, Luna-Figueroa A, Carranza-Asmat C, Quiñones-Pereyra EY, et al. Restricción de crecimiento fetal. Investigación Materno Perinatal. 2017;6(2):44–50. DOI: 10.33421/inmp.201797

3. Faneite P. Retardo del crecimiento intrauterino. En: Zighelboim I, Guariglia D, editores. Clínica Obstétrica. Tercera edición. Caracas: Disinlimed; 2007. p.473 – 480.

4. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restricción del crecimiento intrauterino: una aproximación al diagnóstico, seguimiento y manejo. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2015 [consultado el 7 de octubre de 2022]; 80(6):493–502. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000600010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000600010>.

5. Gómez Roig MD, García-Algar O. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? An Pediatr (Barc). 2011;75(3):157–160. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.05.015.

6. Rodríguez Suárez MJ. Valor del *doppler* del istmo aórtico para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones

únicas y gemelares. Aplicación clínica en fetos con crecimiento intrauterino restringido [tesis en Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2013 [consultada 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/22657/1/T34705.pdf>

7. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(1):41–7. DOI: 10.1002/uog.5237.

8. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr. 1967;71(2):159–63. DOI: 10.1016/s0022-3476(67)80066-0.

9. Kennelly MM, Farah N, Hogan J, Reilly A, Turner MJ, Stuart B. Longitudinal study of aortic isthmus Doppler in appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(4):414–420. DOI: 10.1002/uog.9076.

10. Guevara G, Damian E. Estudio Doppler del istmo aórtico fetal en gestantes del Instituto Nacional Materno Perinatal [tesis en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014 [consultada 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/9945>

11. Karakus R, Ozgu-Erdinc AS, Esercan A, Dogan MM. Doppler Assessment of the Aortic Isthmus in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses. Ultrasound Q. 2015;31(3):170–174. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000126.

12. Tantuwai B, Mala YM, Garg A, Tripathi R. Correlation of Doppler

assessment of fetal aortic isthmus with perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2018;7(9):3780-3785. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20183794

13. Younesi L, Ghadamzadeh M, Amjad G, Lima ZS. Color Doppler sonography of the aortic isthmus in intrauterine growth-restricted fetuses and normal fetuses. *Eur J Transl Myol.* 2018;28(4):7773. DOI: 10.4081/ejtm.2018.7773.

14. Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Simón E, Gómez-Montes E, et al. Prognostic value of the aortic isthmus Doppler assessment on late onset fetal growth restriction. *J Perinat Med.* 2019;47(2):212-217. DOI: 10.1515/jpm-2018-0185.

15. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19 (2): 147-152.

16. Al Bellehy MA, Omar KA, Eid SM, Emam AAH. The Prediction of Adverse Perinatal Outcomes in Intrauterine Growth Restriction using the Doppler Indices of Myocardial Performance and Aortic Isthmus. *Int J Med Art.* 2020; 2(4): 886-897. DOI: 10.21608/ijma.2020.37083.1151

17. Ferraz MM, Araújo FDV, Carvalho PRN, Sá RAM. Aortic Isthmus Doppler Velocimetry in Fetuses with Intrauterine Growth Restriction: A Literature Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(5):289-296. English. DOI: 10.1055/s-0040-1710301.

18. Araujo-Vargas K, Guevara Y, Veroes J, Márquez-Contreras D, Pérez-Wulff J, Lugo C, et al. Onda de velocidad de flujo del istmo aórtico en fetos con crecimiento intrauterino restringido. *Rev Ven Ultrason Med.* 2021;1(1):16-34. DOI: 10.57097/REVUM.2022.1.1.1

19. Vasudeva A, Padavagodu

Shivananda R, Shashidar DSB, Mundkur A, Samanth J, Hegde N, et al. Clinical utility of aortic isthmus Doppler in the prediction of perinatal outcomes. *AJOG Global Reports.* 2022;2(4):100102. DOI: 10.1016/j.xagr.2022.100102

20. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991;181(1):129-133. DOI: 10.1148/radiology.181.1.1887021.

21. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298-312. DOI: 10.1002/uog.22134.

22. Figueras F, Gómez L, Eixarch E, Paules C, Mazarico E, Pérez M, et al. Defectos del crecimiento fetal [Internet]. Barcelona: Hospital Clínic; Hospital Sant Joan de Déu; Universitat de Barcelona; 2019 [consultado 8 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/cir-peg.pdf>

23. Mazarico E, Meler E, Figueras F. Doppler en medicina materno fetal [Internet]. Barcelona: Hospital Clínic; Hospital Sant Joan de Déu; Universitat de Barcelona; 2020 [consultado 8 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/doppler.pdf>

24. Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58(2):331-9. DOI: 10.1002/uog.23698.

25. Fouron JC, Siles A, Montanari L, Morin L, Ville Y, Mivelaz Y, et al. Feasibility and reliability of Doppler flow recordings in the fetal aortic isthmus: a

multicenter evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(6):690-3. DOI: 10.1002/uog.6411.

26. Martínez-Rodríguez P, Oliva-Cáceres L, Rodríguez PM. Flujometría doppler en medicina materno fetal. *Rev Med Hondur* [Internet]. 2014 [consultado 8 de octubre de 2022]; 82(1): Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2014/pdf/Vol82-1-2014-9.pdf>

27. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(8):617-627. DOI: 10.1097/01.ogx.0000133943.54530.76.

28. Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(1):1-8. DOI: 10.1002/uog.21.

29. Apendice A. En: Callen PW. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 5ta Edición. Barcelona (España): Editorial Elsevier Masson; 2009.1159-1173.

30. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151(3): 333-37. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.

31. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, González Perez R, Carvalho J, Piaggio G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 2(Suppl): S619-S629. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.010.

32. World Health Organization. Fetal Growth Calculator. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2020 [consultado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://srhr.org/fetalgrowthcalculator/>.

33. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on

Practice Bulletins—Obstetrics. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021; 137(2): e16-e28. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004251.

34. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(1): e18-e35. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003606.

35. Gómez J, Cabrera C, Faneite P. Integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto: propuesta de un perfil biofísico extendido. *Gac. Méd. Caracas.* 2022; 130(2): 246-263. DOI: 10.47307/GMC.2022.130.2.5.

36. Gómez Marín JV, Gómez IDJ, Romero D, Escalona C, Cabrera-Lozada CR, Faneite-Antique P. Mortalidad perinatal: revisión. *Gac Méd Caracas* 2024;132(3):784-800. DOI: 83.

37. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(2): 128-32. DOI: 10.1002/uog.5315.

38. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990; 18(3): 165-72. DOI: 10.1515/jpme.1990.18.3.165.

39. Kessler J, Rasmussen S, Hanson M, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform Indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28(7): 890-98. DOI: 10.1002/uog.3857.10.47307/GMC.2024.132.3.20.

40. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21(2): 124-27. DOI: 10.1002/uog.20.

41. Del Río M, Martínez JM, Figueras

F, López M, Palacio M, Gómez O, et al. Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28(1): 71-6. DOI: 10.1002/uog.2827.

42. Utrera-Sánchez M. Crecimiento fetal restringido: evaluación del resultado perinatal mediante la onda de velocidad de flujo del istmo aórtico [Trabajo Especial de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2023.

43. Rodríguez M. Valor del Doppler del istmo aórtico para predecir el estado hemodinámico fetal en gestaciones únicas y gemelares. Aplicación clínica en fetos con crecimiento intrauterino restringido [Tesis de Grado]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid [Internet]; 2013 [consultado 10 de enero de 2025]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/cc434057-d946-41de-9a91-4556ba9f509a>.

44. Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 441-47. DOI: 10.1002/uog.911.

DIRECCIÓN .DE LOS AUTORES

Dra. Nina Blanco

ninablancor28@gmail.com

Caracas.



CONSECUENCIAS DE LA MALARIA EN EL PERIODO PERINATAL

CONSEQUENCES OF MALARIA IN THE PERINATAL PERIOD

Dra. Ana Somarriba 1

Dr. Yamile Alfonso Guillen 1

Dr. Luis Solís 1

Fecha de recepción: enero 28, 2025
Fecha de aceptación: febrero 12, 2025

Cómo citar este artículo:

Somarriba A., Alfonso Y., Solís L. Consecuencias de la malaria en el período perinatal. *Rev Latin Perinat.* (2025) 28 (1) 43- 48

RESUMEN

La malaria es un problema de salud pública que se presenta sobre todo en regiones endémicas. En los últimos años, se han reportado múltiples consecuencias perinatales que aumentan la morbilidad tanto para madre como para el feto, por lo que deben investigarse cuáles son las alteraciones más frecuentes para mejorar la atención prenatal. Se describen las consecuencias perinatales en una zona endémica del Caribe de Nicaragua. Se presenta un estudio descriptivo, transversal, para el que se recopiló información del sistema de vigilancia epidemiológica de Malaria de la localidad. Se calcularon frecuencias y medidas de tendencia central para las variables. La media de edad fue 24.9 años, la etnia predominante fue Miskitu. El estado civil fue unión de hecho. La escolaridad fue primaria. La procedencia fue urbana. Religión principal fue la Morava. El parásito aislado más frecuente fue *Plasmodium Vivax*. Las consecuencias perinatales más frecuentes fueron anemia (48.5%), hepatoesplenomegalia (34.6%), amenaza de aborto (23.2%); ictericia (30%).

La consecuencia perinatal más prevalente fue la anemia, seguida de hepatoesplenomegalia, amenaza de aborto e ictericia.

PALABRAS CLAVE: Malaria, Embarazo, Aborto. Trastornos perinatales.

ABSTRACT

Malaria is a public health problem that occurs primarily in endemic regions such as the Caribbean region of Nicaragua. In recent years, multiple perinatal consequences have been reported, increasing morbidity and mortality for both mother and fetus. Therefore, the most frequent alterations should be investigated to improve prenatal care. Perinatal consequences are described in an endemic Caribbean area of Nicaragua. A descriptive, cross-sectional study is presented, for which information was compiled from the local malaria epidemiological surveillance system. Frequencies and measures of central tendency were calculated for the variables. The mean age was 24.9 years, and the predominant ethnicity was Miskitu. Marital status was common-

law marriage. Education was primary. The population was urban. The primary religion was Moravian. The most frequently isolated parasite was *Plasmodium vivax*. The most frequent perinatal consequences were anemia (48.5%), hepatosplenomegaly (34.6%), and threatened abortion (23.2%). Jaundice (30%). The most prevalent perinatal outcome was anemia, followed by hepatosplenomegaly, threatened miscarriage, and jaundice.

KEY WORDS: Malaria, Pregnancy, Abortion. Perinatal disorders.:

INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad de transmisión vectorial, que es además un problema de salud pública significativo en muchas regiones del mundo, especialmente en zonas tropicales y subtropicales, generando profundas consecuencias negativas para la salud de la madre y el feto en desarrollo (1,2,3). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a pesar de las mejoras registradas en el acceso a los mosquiteros tratados con insecticida y a los medicamentos para ayudar a prevenir la malaria en embarazadas y en niños pequeños, el número de personas que contraen esta enfermedad es cada vez mayor (1,3). En 2022, el cálculo de casos de malaria a nivel mundial alcanzó los 249 millones, muy por encima del número estimado antes de la pandemia de COVID-19, y un aumento de 5 millones respecto al 2021. En el 2023, debido a la amenaza del cambio climático, se vio condicionado el comportamiento y la capacidad de supervivencia del mosquito anófeles, así como los fenómenos meteorológicos extremos, como las olas de calor y las inundaciones, que repercutieron directamente en la transmisión y la carga de la enfermedad (1,3).

A nivel mundial, cada año se reportan alrededor de 500 millones de personas infectadas con malaria, 24 millones son embarazadas, que es un grupo con alta vulnerabilidad, debido tanto a las adaptaciones inmunológicas ocurridas para lograr la tolerancia a los tejidos fetales y placentarios (4), como por el contexto histórico-social propio de las zonas maláricas, exponiéndose con mayor frecuencia a su transmisión y a los peligros derivados de la enfermedad (5).

La articulación de estas realidades permite entender la complejidad de la malaria asociada al Embarazo (MAE), la que se define como la infección por *Plasmodium* spp. demostrada en sangre periférica materna mediante frotis de sangre espesa (TBS), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o pruebas de diagnóstico rápido (GG), y que incluye tres eventos interrelacionados: 1) la malaria gestacional (MG) o infección por *Plasmodium* spp. en sangre periférica materna; 2) la malaria placentaria (PM) o la presencia del parásito o su pigmento hemozoína en este órgano o en la sangre placentaria; 3) la malaria congénita (MC), que corresponde a la infestación del recién nacido durante la primera semana de vida o demostrada en el cordón umbilical o sangre periférica del recién nacido, esta última a través de una picadura del mosquito (6).

Debido a la baja respuesta inmunitaria durante el embarazo, la malaria se asocia con un alto riesgo de anemia (3-15%), aborto, parto prematuro (8-36%), restricción del crecimiento intrauterino (13-70%), bajo peso al nacer (8-14%), muerte fetal (4.8%), y muerte infantil (3-8%) (7,5). La infección placentaria y la anemia se relacionan con una mayor posibilidad de restricción de crecimiento fetal (RCF) y prematuridad, como

una frecuencia dos veces mayor de muerte fetal. La malaria es clínicamente diferente y más grave en la gestante que en la no embarazada. En la embarazada tiene una frecuencia tres veces mayor de complicaciones como malaria cerebral, hipoglicemia, síndrome de dificultad respiratoria y anemia hemolítica (7).

Es de importancia su identificación y clasificación al tomar en cuenta los hallazgos patológicos cuando hay infección activa al detectar el parásito y pigmento malárico (hemozoína), siendo aguda o crónica, así como infección inactiva cuando hay detección solo del pigmento hemozoína. La aguda se ha asociado con resultados adversos perinatales e infantiles. Aunque existen varios mecanismos potenciales por los cuales la malaria materna puede afectar el riesgo perinatal y la malaria en la infancia, al afectar directamente el desarrollo del sistema inmunológico, sin embargo los mecanismos precisos siguen siendo difíciles de determinar (4).

Según el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el perfil clínico de la malaria varía según el nivel endémico. Así, en regiones de alta transmisión como es nuestra costa caribe norte, la respuesta inmune impide la progresión de la infección, predominando los casos asintomáticos. Sin embargo, en áreas de baja transmisión, la respuesta inmune no se desarrolla, lo que aumenta la probabilidad de infecciones sintomáticas y graves (3).

Rodríguez (8) encontró entre los años 2000 al 2002 en un hospital del noreste de Venezuela, que el 94% de las embarazadas con malaria por *Plasmodium Vivax* presentaron anemia en diferentes categorías. Saw Oo Tan al col. para 2008 revisó los recuentos de plaquetas de biometrías en

mujeres con malaria asociada al embarazo, y observó una reducción en 34% para *P. falciparum* y 22% para *P. vivax* (9). Por otra parte, en 2017, se estimó que el paludismo durante el embarazo era responsable del 16% de todos los niños con bajo peso al nacer en el África subsahariana (10).

Sin embargo, el conocimiento sobre la malaria asociada al embarazo es escaso en América Latina. Esto ha sido comprobado desde 1925 al 2018 donde se realizó una revisión sistemática y solo se encontraron 617 estudios originales. Estados Unidos, Brasil y Colombia son los países que tienen mayor número de estudios que determinan la magnitud del problema. En el caso de Nicaragua, dada la escasez de estudios que abordan este tema, se dificulta la comprensión de las consecuencias perinatales arraigadas a la malaria. Las condiciones climáticas y geográficas vuelven a Nicaragua un país vulnerable, ya que estas permiten el desarrollo de áreas endémicas donde la malaria persiste como una amenaza para la población, particularmente para las embarazadas y recién nacidos (11).

Este estudio se centra en una de las zonas endémicas de Nicaragua con el propósito de analizar la situación actual de la malaria y sus repercusiones en la salud perinatal. En este sentido, se busca comprender la magnitud del problema en la región, caracterizando a las mujeres embarazadas afectadas por la enfermedad y examinando las consecuencias que tiene esta enfermedad sobre sus embarazos y la salud de sus hijos (3).

El objetivo de la investigación es describir las consecuencias perinatales en una zona endémica de Nicaragua. Para esto, se empleó la recolección y análisis de datos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos, con los que se generara

información valiosa en la toma de decisiones en salud pública, contribuirá a un diseño e implementación más efectiva de estrategias de prevención y control de la malaria en Nicaragua y especialmente en la región del estudio, mejorar la atención prenatal, reducir las complicaciones perinatales asociadas a la malaria y, en última instancia, proteger la salud de las mujeres embarazadas y sus recién nacidos en las regiones endémicas del país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es de carácter descriptivo y de corte transversal. Se observaron casos en un momento específico del tiempo para describir la prevalencia y las consecuencias perinatales que trajo la malaria a la población, que está comprendida por todas las embarazadas que presentaron esta infección en el embarazo, entre enero a diciembre de 2023.

Los cálculos del tamaño de muestra se realizaron tomando como base a todas las embarazadas que llegaron con malaria por clínica y prueba de laboratorio confirmada en el periodo mencionado. Se recogieron los datos mediante el sistema de vigilancia epidemiológica (SIVE): a) SI/Malaria; b) Registro del censo gerencial; c) Expediente clínico. Se consideraron tres grupos de variables: 1) sociodemográficas (Edad, nivel educativo, estado civil, ocupación, etnia, religión, lugar de residencia); 2) clínicas (semanas de gestación, número de embarazos, número de partos, historia de malaria previa, asociada, resultado de la prueba diagnóstica para malaria, tipo de malaria, tratamiento antimalárico recibido); 3) variables perinatales (amenaza de aborto, aborto, nacimiento prematuro, RCF, malformaciones, congénita, con anemia, hepato/esplenomegalia, trombocitopenia, ictericia, preeclampsia, con madurez precoz de placenta, y mortalidad perinatal).

Esta información se ingresó en una base de datos creada en el programa Microsoft Excel y SPSS v.27. Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables anteriormente descritas, así como medidas de tendencia central para las variables numéricas.

RESULTADOS

La población de estudio es proveniente de los distintos municipios que conforman el SILAIS Bilwi, siendo Waspam y Puerto Cabezas quienes presentaron el mayor número, con 35 (14.65%) y 186 (77.82%), respectivamente. Prinzapolka es el municipio con el menor número de casos, con solo 18 (7.53%). El promedio de edad de embarazadas diagnosticadas con malaria es de 24.94 años, con una desviación de 6.596. El 94.09% de la población son embarazadas que pertenecen a la etnia Miskitu (n=223), seguido de la etnia Mestiza con un 5.49% (n=13) y la etnia Mayagna, constituyendo el 0.42% (n=1) de la población en estudio. Cabe resaltar que el 55.7% (n=132) de las embarazadas provienen de áreas urbanas.

En cuanto al estado civil, el 87.34% de la población estaba en unión de hecho, siendo seguido por casada (8.44%) y soltera (4.22%). Con respecto a nivel de escolaridad, el 45.99% de la población cuenta con educación primaria y 43.88% cuenta con educación secundaria. La religión morava resultó ser la profesada con mayor frecuencia (79,3%).

El *Plasmodium Vivax* fue la especie parasitaria con mayor incidencia en el segundo trimestre del embarazo, encontrándose en el 84% (n=84) de los casos. El *Plasmodium Falciparum* se registró en 17.72% (n=42) y Mixta en el 0.42% (n=1). El método diagnóstico que se utilizó con mayor frecuencia fue gota gruesa

(64.14%), seguidos por pruebas rápidas o PDRM (35.8%), con un predominio de la especie parasitaria *P. vivax* en ambas pruebas.

Entre las consecuencias perinatales de mayor prevalencia en este estudio se encuentran amenaza de aborto en 23.2% (n=55), anemia en 48.5% (n=115), hepatoesplenomegalia en 34.6% (n=82), Ictericia en 30% (n=71), amenaza de parto prematuro en 19% (n=45), restricción del crecimiento en 15.6% (n=37) y parto pre término en 14.8% (n=35). **(Tabla 1):**

La mayor proporción de casos que resultaron en preclampsia se presentaron en el tercer trimestre del embarazo; en el segundo trimestre se registraron 27.78% (n=10); en el primer trimestre solo estuvieron el 19.44% (n=7) de los casos.

DISCUSIÓN

Éste estudio describió las consecuencias perinatales más comunes en embarazadas del SILAIS Bilwi del Caribe Norte de Nicaragua, entre enero y febrero del año 2023. La patología más común al contraer malaria fue anemia, con 115 casos (48.5%), lo cual se asemeja a lo reportado por Agenjo, 2014, quien encontró 38% de anemia en pacientes con malaria. Rodríguez, 2004, refiere que en Venezuela, el 94% de las pacientes con la especie *vivax* presentaron anemia (8).

En nuestros hallazgos, 13% de los productos presentaron bajo peso al nacer, lo cual es similar a lo registrado por Cardona y col., 2020, en una población de África sub-sahariana, quienes reportan 16% de incidencia (6), mientras que Agenjo señala el 14% (7).

En este estudio se encontró que el parto pre término se presentó en el 14.8% de las

pacientes y la muerte perinatal en el 5.1%. Esto contrapone a lo encontrado por Agenjo en poblaciones asiáticas, quien reporto 8.6% de partos pre termino. Con respecto a muerte perinatal, el mismo reporto que esta fue una consecuencia que ocurrió al 5.1% (7) de las pacientes, lo cual es el mismo porcentaje presentado en este estudio.

Además de anemia, otras consecuencias perinatales que se presentaron con una frecuencia de aparición alta fueron la hepatoesplenomegalia, amenaza de aborto e ictericia, 34.6%, 23.2% y 30%, respectivamente.

Conclusiones

Este estudio descriptivo se centró en una zona endémica de Nicaragua con el propósito de describir las repercusiones en la salud perinatal de embarazadas que enfermaron de malaria en algún momento del embarazo. En este sentido, como población se tomó a todas las embarazadas que contrajeron esta enfermedad entre el periodo de enero a diciembre del 2023.

La población presentó una media de edad de 24.9 años, de procedencia urbana. En cuanto a la religión, la población profesaba principalmente la religión Morava. Finalmente, gran parte de la población cuenta con un nivel de escolaridad primaria, mientras que el estado civil más común fue la unión de hecho.

La variable del parásito que se presentó con más frecuencia en las pacientes fue el *Plasmodium Vivax*, seguido del *Plasmodium falciparum*. Lo anterior es esperable considerando que, en ésta zona endémica, es la especie *P. Vivax* la más prevalente según estudios epidemiológicos previos (3).

La consecuencia perinatal más común fue la de anemia materna. Su etiología, como describieron Rogerson et al. (12), es diversa y señalan que además de la anemia, la malaria placentaria tiene una contribución especial, principalmente en las primigestas. El proceso inflamatorio de la placenta tendría un rol central, debido a la liberación de Factor de Necrosis Tumoral y el infiltrado de macrófagos, lo que contribuiría al proceso de hemólisis. Otras consecuencias perinatales fueron hepatoesplenomegalia, amenaza de aborto e ictericia, con frecuencias altas.

Agradecimiento: A todas las personas quienes con su amor y paciencia nos apoyaron en la realización de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre Malaria 2023. [Online]; 2023. Acceso 12 de diciembre de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.
- Gobierno de Reconiliación y Unidad Nacional. Normativa 114- Norma para la vigilancia, prevención, control y tratamiento de la malaria. Segunda ed. Managua: Ministerio de Salud; 2019.
- Rodríguez BM. Dinámica de la Malaria en el SILAIS Bilwi, Nicaragua 2013-2020. Revista Torreón Universitario. 2022; 11(32).
- Seitz J, Morales-Prieto D, Favaro R, Schneider H, Markert UR. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falciparum Infection. Front Endocrinol. 2019; 10(98).
- Piñeros JG. Epidemiología de la Malaria durante el embarazo. MED UIS. 2008; 21(3).
- Cardona-Arias JA, Carmona-Fonseca J. Meta-analysis of the prevalence of malaria associated with pregnancy in Colombia 2000-2020. PLoS ONE. 2021; 16(7).
- Agenjo M. Malaria y gestación: complicaciones, prevención y tratamiento. Prog Obstet Ginecol. 2014; 57(10).
- Rodríguez A. Malaria y Embarazo en Venezuela.: Aspectos Clínico Epidemiológicos de una Realidad Poco Estudiada. Academia. 2004;(2).
- Oo S, McReady R, Zwang J, Pimanpanarak , Sriprawat K, Thwai KL, et al. Thrombocytopaenia in pregnant women with malaria on the Thai-Burmese border. Malaria Journal. 2008; 7(209).
- Koladjo BF, Yovo E, Accrombessi M, Agbotta G, Atade W, Ladikpo OT, et al. Malaria in the First Trimester of Pregnancy and Fetal Growth: Results from a Beninese Preconceptional Cohort. The Journal of Infectious diseases. 2022;(225).
- Cardona-Arias J, Salas-Zapata W, Carmona-Fonseca J. Perfil de investigaciones en malaria asociada al embarazo: revisión sistemática 1925-2018. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2020; 38(3).
- Rogerson S, Mwapasa V, Meschnik S. Malaria in Pregnancy: Linking Immunity and Pathogenesis to Prevention. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007; 77(6).

DIRECCION DE LOS AUTORES

Dra. Ana Somarriba Ardila
apsomarriba@yahoo.com
Nicaragua

NOMOGRAMA DEL ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO FETAL IZQUIERDO MODIFICADO

MODIFIED LEFT FETAL MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX NOMOGRAM

Dra. Nathali Arismendi 1

Dra. Rosaura Alfonzo 2

Dra. Carmen Sarmiento 3

Dr. Jeiv Gómez 4

Dr. Carlos Cabrera Lozada. 5

Fecha de recepción: enero 19, 2025
Fecha de aceptación: febrero 15, 2025

Cómo citar este artículo:

Arismendi N., Alfonzo R., Sarmiento C., Gomez J., Cabrera Lozada C. Nomograma del índice de rendimiento miocárdico fetal izquierdo modificado. Rev Latin Perinat. (2025) 28 (1) 49-62

RESUMEN

Se presenta nomograma percentilar del índice de rendimiento miocárdico modificado fetal izquierdo. Se realizó estudio prospectivo, descriptivo y transversal con muestreo no probabilístico intencional de 285 gestantes sanas con edad gestacional entre las semanas 24 y 38, que acudieron a la Unidad de Ecografía del Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad “Concepción Palacios”, en 2021, a cuyos fetos se les efectuó medición del índice de rendimiento miocárdico modificado fetal izquierdo en la evaluación de la flujometría Doppler mitro-aortica correlacionando con la edad gestacional. El 58,6% de la muestra se ubicó con un promedio de índice de rendimiento miocárdico entre $0,41 \pm 0,06$ ms. Hubo correlación mínima de 0,002 ms, por cada semana de embarazo, con incremento discreto, pero con significancia estadística ($r=0,150$; $p=0,011$). Se elaboró un nomograma por percentiles evidenciando correspondencia positiva entre los valores del índice y la edad gestacional.

PALABRAS CLAVES: Índice de rendimiento miocárdico izquierdo. Función cardiaca fetal. Nomograma percentilar.

ABSTRACT

A percentile nomogram of the modified left fetal myocardial performance index is presented. A prospective, descriptive, and cross-sectional study was carried out with intentional non-probability sampling of 285 healthy pregnant women with gestational age between 24 and 38 weeks of pregnancy who attended the Ultrasound Unit of the Maternal-Fetal Medicine Service of the “Concepción Palacios” Maternity Hospital in 2021. Their fetuses underwent measurement of the modified left fetal myocardial performance index in the evaluation of mitral-aortic Doppler flowmetry was correlated with gestational age. 58.6% of the sample had an average MRI between 0.41 ± 0.06 ms. There was a minimum correlation of 0.002 ms, for each week of pregnancy, with a slight increase, but with statistical significance ($r = 0.150$; $p = 0.011$). A nomogram was developed

Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal (PMMF).
Maternidad “Concepción Palacios”. Universidad Central de Venezuela.

1 Especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal.

2 Especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal.

3 Especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal y perinatología. Coordinadora PMMF

4 M. Sc. Especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal. Coord. investigación PMMF

5 PhD. MSc. Especialista Obstet. Ginec. Medicina Materno Fetal. Director fundador emérito PMMF. Caracas, Venezuela.

by modified left fetal percentiles, showing positive correspondence between the index values and gestational age.

KEYWORDS: Left myocardial performance index. Fetal cardiac function. Nomogram by percentile.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la función cardíaca debe formar parte del examen ecográfico morfológico del corazón fetal. El ámbito de la cardiología fetal abarca la detección prenatal y asesoramiento en las cardiopatías congénitas estructurales, mejorando los resultados perinatales al permitir manejos individualizados en base al grado de deterioro de la función cardíaca fetal (1-24).

La ecografía, en sus diferentes modalidades ha permitido la evaluación de múltiples variables de la anatomía y funcionalismo del corazón fetal, a través de la flujometría Doppler de las válvulas cardíacas y de diferentes sectores arteriales y venosos, que posibilitan el análisis del gasto cardíaco bajo circunstancias normales y patológicas. Sin embargo, los parámetros basados en modo M o velocimetría Doppler son los más reproducibles en la práctica ecográfica en cardiología fetal, por su mayor accesibilidad en equipos de ultrasonido de bajo y mediano costo y por requerir entrenamiento y curva de aprendizaje de mayor sencillez, en comparación con otras modalidades más avanzadas, independiente de la edad gestacional.

En la práctica de la ecocardiografía fetal ha cobrado interés la medición del Índice de Rendimiento o Funcionamiento Miocárdico (IRM o IFM), originalmente conocido como Índice Tei. Este parámetro fue propuesto por primera vez, en 1995, por

Tei et al. (11-16), para evaluar la función cardíaca de pacientes adultos afectados por miocardiopatía dilatada. El fundamento de este método es la relación del trabajo no eyectivo del ventrículo, que incluye el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), con el trabajo eyectivo, determinado por el TE sistólico (4-7).

En el feto, el IRM se ha limitado a valorar al ventrículo izquierdo, por la ventaja anatómica de poder obtener simultáneamente en un mismo corte, en un mismo ciclo, los flujos transmitral y transaórtico (1-24). Sin embargo, cobra cada vez más relevancia considerar la evaluación del IRM derecho, pese a la limitante de mayor variabilidad intra e inter observador, por requerir de dos tomas (tricúspide y pulmonar) en tiempos separados, debido a que el ventrículo derecho y sus modificaciones en presencia de noxas son particularmente relevantes, dado que dos tercios del gasto cardíaco fetal corresponden a la circulación derecha (22, 24-29). El enfoque holístico en la evaluación de la función cardíaca fetal ayuda a mejorar la toma de decisiones clínicas y en consecuencia, también mejorar los resultados perinatales, integrando las pruebas de funcionalismo cardíaco y bienestar fetal anteparto (1-10, 24-29).

La mayoría de los ensayos clínicos en gestantes, demostraron claras diferencias entre los resultados reportados para el IRM izquierdo, en el grupo de casos afectados en simultáneo con restricción del crecimiento fetal, diabetes pregestacional, preeclampsia, así como cardiopatías estructurales o funcionales primarias o secundarias, en comparación con los grupos control de fetos sanos y se relacionan con peor pronóstico perinatal (1-29). Si bien, permanece la

crítica si se considera al IRM del ventrículo izquierdo como un marcador de disfunción sistólica o global (23).

Estos hallazgos se explican por el desarrollo de una disfunción cardíaca subclínica en el feto afectado, con compromiso de la función diastólica como sistólica, a expensas de la alteración de los tres tiempos involucrados en su cálculo, es decir, TCIV, TE y TRIV. De la metodología original propuesta por Tei *et al.* en adultos (11, 12), Tsutsumi *et al.* (13), fueron los primeros en utilizarla aplicada a fetos, reportando disminución de este índice en ambos ventrículos, con aumento transitorio inmediato después del nacimiento. No se ha reportado diferencias significativas con respecto al IRM en relación al sexo fetal (4, 5, 24-29).

La recomendación de Hernández-Andrade *et al.* (5), de realizar el IRM modificado izquierdo, reduce la variabilidad intra e interobservador y mejora la reproducibilidad (1-10, 24-28) al utilizar los chasquidos de apertura y cierre en el espectro Doppler de las válvulas mitral y aórtica, para delimitar el TCIV, el TRIV y el TE. Para evaluar el índice de rendimiento miocárdico es necesario el uso de un nomograma. Siendo los más difundidos en la práctica clínica, el de Cruz Martínez *et al.* (6) y el de Hernández Andrade *et al.* (20).

El Servicio de Medicina Materno Fetal (MMF) de la Maternidad “Concepción Palacios”, (MCP), ubicada en Caracas, Distrito Capital, y el programa en especialización en MMF de la MCP (27, 28), utiliza en su protocolo institucional de ecocardiografía funcional fetal, así como la formación de postgrado cotidiana, la realización del IRM izquierdo. Sin embargo, no se posee un nomograma institucional y se

utiliza como referencia nomograma de otros países (6, 20, 24-29), obteniendo con su uso, evidencia favorable de su utilidad clínica en la toma de decisiones que puedan llevar a mejoría de la morbilidad perinatal (8), especialmente en casos de restricción del crecimiento fetal, preeclampsia y diabetes pregestacional (24-29). En todo caso, el curso de acción más recomendable es el uso de un nomograma institucional.

En consecuencia, el presente trabajo se realizó con la finalidad de elaborar un nomograma por percentiles (p) del IRM modificado fetal izquierdo y correlacionarlo con la edad gestacional

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo aprobación del Comité Académico del Programa en Especialización en MMF, la Jefatura de Servicio de MMF y el Comité de Bioética de la MCP, se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y de corte transversal, La muestra fue no probabilística e intencional, estuvo conformada por 285 pacientes sanas, que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentó ningún criterio de exclusión. La serie fue estratificada por edad gestacional entre las 24 y 38 semanas, incluyendo de 18 a 21 gestantes sanas (entre 5 y 7 %) para cada semana de embarazo. Las pacientes acudieron a la Unidad de Ultrasonido del Servicio de MMF de la MCP entre los meses de febrero-agosto de 2021 y que aceptaron voluntariamente su participación, con la posterior firma del consentimiento informado correspondiente.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: a) gestantes sanas con edad gestacional comprendida entre 24 y 38 semanas; b) crecimiento fetal entre p10 y p90. Los criterios de exclusión utilizados fueron: 1) crecimiento fetal β p10 y > p90;

2) defecto congénito (incluyendo cardiopatía estructural o funcional) y/o cariotipo fetal alterado; 3) diabetes gestacional o pregestacional; 4) trastorno hipertensivo del embarazo; 5) cáncer; 6) isoinmunización Rh; 7) embarazo múltiple; 8) Índice de masa corporal < 18.5 o > 30 kg/m²; 9) enfermedad cardiovascular central o periférica materna; 10) enfermedad autoinmune materna o enfermedades del colágeno; 11) talla materna < 140 cm o > 2 desviaciones estándar para la edad y el peso.

La edad gestacional fue calculada con base a la fecha de última menstruación y se corroboró con evaluación ecográfica del primer trimestre que incluyó la medición de la longitud cráneo rabadilla. Se aceptó diferencia hasta de 6 días entre ambas medidas y de ser mayor o igual a 7 días, se realizó la corrección de la edad gestacional. Posteriormente, se efectuó evaluación obstétrica transabdominal, utilizando para ello ecógrafo equipo Hitachi Arietta S70 con transductor convexo de 1,0 a 5,0 MHz.

Una vez en posición de decúbito dorsal, se aplicó gel de transmisión en la región abdominal y se procedió a realizar el estudio. Inicialmente, se practicó escaneo pormenorizado de la anatomía fetal para descartar malformación estructural. De inmediato se realizó biometría fetal, que incluyó diámetro biparietal (DBP), circunferencia cefálica (CC), circunferencia abdominal (CA) y longitud del fémur (LF). Se utilizaron los nomogramas antropobiométricos convalidados en la institución (30-33). Se determinó el PFE mediante la fórmula de Hadlock *et al.* (30, 31), que incluyó en su cálculo el DBP, la CC, la CA y la LF. Se estableció el percentil de crecimiento ponderal fetal según la edad gestacional, según las tablas percentiladas

de la Organización Mundial de la Salud, disponibles a través de una calculadora en línea, (32, 33).

Posteriormente se realizó evaluación ecocardiográfica básica extendida en modo B con el apoyo de Doppler color pulsado. Se utilizó la programación preestablecida, que los fabricantes de los equipos Hitachi le asignan por defecto a una valoración de ecocardiografía fetal. Las mediciones se realizaron en ausencia de movimientos corporales y respiratorios del feto, así como, de apnea voluntaria de la madre, si fuera necesario. Se obtuvo un corte axial de 5 cámaras cardíacas, según la técnica de Yagel y col. (34, 35), donde se apreció el tracto de salida de la aorta ascendente. Este corte se logró idealmente desde un abordaje apical o basal del corazón, con ángulo de insonación menor a 20 grados.

Se realizó la medición del IRM modificado izquierdo, según la técnica descrita por Hernández-Andrade *et al.* (5). Para ello, se configuró el Doppler espectral, con una sola zona focal, se ajustó el filtro de pared a 200 Hz y se asignó un volumen de muestra de 3 mm. Este volumen fue colocado dentro del ventrículo izquierdo, cerca de la pared medial de la aorta ascendente, por debajo de la válvula aórtica y por encima de la válvula mitral, para incluir simultáneamente los ecos correspondientes a los movimientos de ambas válvulas. Se fijó una velocidad de barrido de las ondas de 15 cm/s. El espectro del Doppler pulsado obtenido en esta locación, debía mostrar las ondas bifásicas E/A en escala negativa, correspondientes al flujo transmitral

Las ondas monofásicas en escala positiva, correspondientes al flujo transaórtico, debían hacer énfasis en este momento de reducir la

ganancia del modo B hasta una escala cercana a 60, antes de realizar las mediciones, con el fin de resaltar los chasquidos valvulares que sirven como puntos de referencia. En el trazado del Doppler espectral obtenido se cuantificaron en milisegundos (ms) el TCIV, delimitado por el pico del chasquido de cierre de la válvula mitral y el pico del chasquido de apertura de la válvula aórtica, y el TRIV enmarcado por el pico del chasquido de cierre de la válvula aórtica y el pico del chasquido de apertura de la válvula mitral. Igualmente, se midió el TE, que se extiende desde el pico del chasquido de apertura hasta el pico del chasquido de cierre de la válvula aórtica (**Figura 1**).

El IRM modificado fue calculado en base a la siguiente fórmula: $IRM = (TCIV + TRIV) / TE$. Se tomaron dos medidas del IRM modificado a partir del mismo trazado espectral (mismo ciclo cardíaco), pero incluyendo ondas pulsadas diferentes, seleccionando aquellas que mostraron los chasquidos con mayor claridad. Las

imágenes obtenidas fueron respaldadas en el disco duro del equipo.

Con los datos de las variables obtenidas se determinó el mejor ajuste, rangos de referencia y el intervalo de confianza (IC) del 95 %. Se hizo el cálculo de medidas de tendencia central como la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson (r) para determinar el grado de asociación entre el IRM modificado izquierdo y la edad gestacional. Seguidamente, se realizó un análisis de regresión con el que se obtuvo un modelo predictivo del IRM modificado izquierdo a partir de la edad gestacional. Finalmente, se calcularon los valores de percentiles del IRM modificado izquierdo acorde a la edad gestacional. Los nomogramas se realizaron a través de los valores predichos, considerando los p5, p10, p25, p50, p75, p90 y p95. Los análisis estadísticos se realizaron haciendo uso del paquete estadístico SPSS ® en su versión 22.

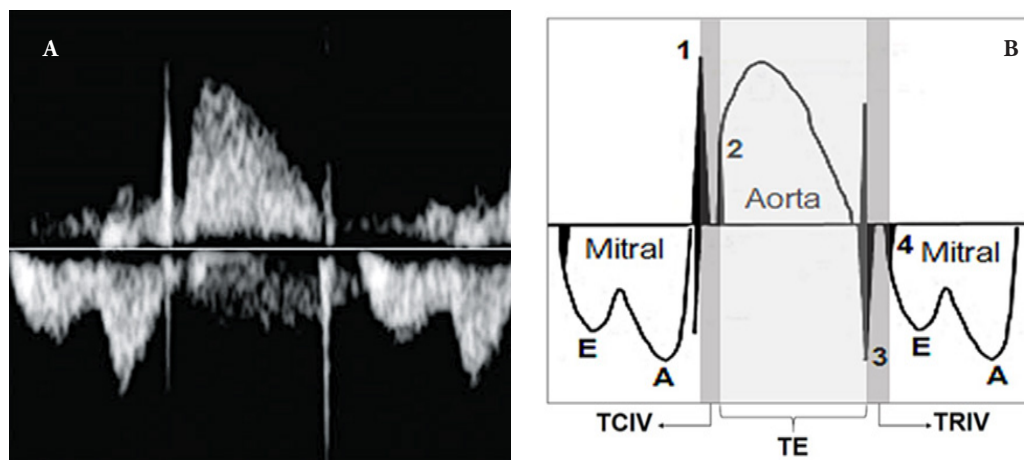


Figura 1. Técnica de medición del índice de rendimiento miocárdico modificado fetal izquierdo. A. Onda de velocidad de flujo doppler mitro-aórtica. B. Esquema de identificación de componentes de onda de velocidad de flujo mitro-aórtica precisando las ondas E y A de llenado atrioventricular mitral, los chasquidos de apertura y cierre de las válvulas mitral y aórtica, así como el trabajo no eyectivo ventricular izquierdo de tiempo de contracción isovolumétrica (1) y tiempo de relajación isovolumétrica (3) y el componente eyectivo correspondiente al tiempo de eyección aórtica utilizados para el cálculo del índice (2).

RESULTADOS

Se evaluaron 285 pacientes sanas, con edades gestacionales comprendidas entre 24 y 38 semanas, de 18 a 21 gestantes sanas (5 a 7 %) para cada semana de embarazo quienes cumplieron con los criterios de inclusión, obteniendo los siguientes hallazgos:

Con relación a la media aritmética y desviación estándar de las gestantes en cuanto al TCIV, TRIV y TE, Los valores de TCIV oscilaron entre 20-48 ms; los de TRIV entre 26-60 ms; mientras que el TE se mantuvo entre 142-200 ms (**tabla 1**).

Tabla 1. Media aritmética y desviación estándar del tiempo de contracción isovolumétrica, tiempo de relajación isovolumétrica y tiempo de eyección las gestantes sanas en relación a edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	n	TCI (ms)	TRI (ms)	TE (ms)
24	18	33,9 ± 6,3	39,8 ± 4,7	176,9 ± 10,1
25	17	31,2 ± 5,2	39,5 ± 4,7	165,6 ± 11,0
26	21	29,0 ± 2,7	34,4 ± 4,3	174,6 ± 12,8
27	20	31,0 ± 5,4	37,4 ± 7,0	173,5 ± 12,3
28	19	29,8 ± 4,7	35,6 ± 5,6	174,3 ± 11,2
29	20	33,3 ± 5,0	43,2 ± 6,0	170,7 ± 12,9
30	18	34,0 ± 6,3	41,6 ± 5,6	180,0 ± 10,5
31	19	32,3 ± 5,2	41,3 ± 4,8	183,1 ± 11,2
32	18	33,0 ± 5,0	39,8 ± 4,2	177,1 ± 14,1
33	18	34,0 ± 5,2	40,8 ± 4,3	179,4 ± 11,6
34	19	35,6 ± 4,6	43,7 ± 6,3	180,0 ± 9,0
35	19	32,6 ± 5,8	41,7 ± 5,5	172,7 ± 13,6
36	20	36,0 ± 4,9	44,3 ± 6,1	180,2 ± 13,5
37	20	33,0 ± 6,2	40,7 ± 6,8	176,0 ± 12,9
38	19	33,4 ± 7,1	41,2 ± 7,2	179,8 ± 11,8
Total	285	32,8 ± 5,6	40,3 ± 6,2	176,3 ± 12,5

TCI = Tiempo de contracción isovolumétrica; TRI = Tiempo de relajación isovolumétrica; TE = Tiempo de eyección.

En cuanto a la distribución porcentual de las gestantes de acuerdo al rango de valores para el IRM modificado izquierdo, se evidenció que la gran mayoría de la muestra (58,6 %) se ubicó entre 0,36 ms y 0,45 ms; con una media aritmética y desviación estándar de $0,41 \pm 0,06$ ms. Se encontró que 4 gestantes (1,4 %) tenían el IRM β 0,3, 48 gestantes (16,8 %) entre 0,31-0,35, 87 gestantes (30,5 %) entre 0,36-0,40, 80 gestantes (28,1 %) entre 0,41-0,45, 47 gestantes (16,5 %) entre 0,46-0,50, 14 gestantes (4,9 %) entre 0,51-0,55, 4 gestantes (1,4 %) entre 0,56-0,60 y 1 gestante (0,4 %) entre 0,61-0,65.

En cuanto a la media aritmética desviación estándar para el IRM modificado fetal izquierdo en relación a la edad gestacional de las pacientes. No se observa clara tendencia al aumento del IRM modificado fetal izquierdo a medida que transcurren las semanas de gestación. Por ejemplo, la media más baja no se presentó en la semana 24 sino en la semana 26 de gestación con un valor de $0,36 \pm 0,04$ ms, mientras que la más elevada se encontró a las 29 semanas con $0,45 \pm 0,07$ ms, en lugar de la semana 38. Por otra parte, en la semana 38, que fue la última evaluada, el valor desciende a $0,41 \pm 0,06$ ms (**Tabla 2**).

Tabla 2. Media aritmética y desviación estándar del índice de rendimiento miocárdico modificado fetal izquierdo en relación a la edad gestacional.

Edad Gestacional (semanas)	n	IRM (ms)	
		Media	DE
24	18	0,41	0,05
25	17	0,42	0,05
26	21	0,36	0,04
27	20	0,39	0,07
28	19	0,37	0,07
29	20	0,45	0,07
30	18	0,42	0,07
31	19	0,40	0,06
32	18	0,41	0,03
33	18	0,41	0,05
34	19	0,43	0,05
35	19	0,42	0,06
36	20	0,44	0,06
37	20	0,41	0,05
38	19	0,41	0,06
Total	285	0,41	0,06

IRM = Índice de rendimiento miocárdico fetal.

$$r = 0,150 \text{ } p = 0,011$$

La aplicación de la correlación de Pearson encontró una correlación con significancia estadística discreta positiva, con una leve tendencia lineal ascendente, con la edad gestacional (IC 95 %). Esto indica que a medida que se incrementan las semanas de gestación, hay un incremento muy pequeño en los valores del IRM modificado fetal izquierdo, aunque resultó ser significativo a nivel estadístico. El análisis de regresión realizado con el fin de predecir el comportamiento del IRM modificado fetal izquierdo, obtuvo como resultado un aumento de 0,002 ms, por cada semana

de gestación que transcurre. El análisis inferencial realizado obtuvo una fórmula que puede ser de utilidad en la determinación de los valores normales del IRM modificado fetal izquierdo: $\text{IRM} = (\text{número de semanas de gestación} \times 0,0002) + 0,345$.

El modelo de regresión logística realizado para la distribución por percentiles para el IRM modificado fetal izquierdo en relación a la edad gestacional con los valores promedio para lp5, p10, p25, p50, p75, p90 y p95, resaltó que el p50 a la semana 24 fue de 0,38 ms y a la semana 38 fue 0,44 ms (**Tabla 3**).

Tabla 3. Distribución por percentiles del índice de rendimiento miocárdico modificado fetal izquierdo estimada en relación a edad gestacional.

Edad Gestacional (semanas)	n	IRM (ms)						
		P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
24	18	0,26	0,27	0,31	0,38	0,45	0,49	0,50
25	17	0,27	0,28	0,32	0,39	0,45	0,49	0,50
26	21	0,27	0,28	0,32	0,39	0,46	0,50	0,51
27	20	0,28	0,29	0,33	0,39	0,46	0,50	0,51
28	19	0,28	0,29	0,33	0,40	0,46	0,50	0,52
29	20	0,28	0,30	0,34	0,40	0,47	0,51	0,52
30	18	0,29	0,30	0,34	0,41	0,47	0,51	0,53
31	19	0,29	0,30	0,34	0,41	0,48	0,52	0,53
32	18	0,30	0,31	0,35	0,41	0,48	0,52	0,53
33	18	0,30	0,31	0,35	0,42	0,48	0,52	0,54
34	19	0,30	0,32	0,36	0,42	0,49	0,53	0,54
35	19	0,31	0,32	0,36	0,43	0,49	0,53	0,54
36	20	0,31	0,32	0,36	0,43	0,50	0,53	0,55
37	20	0,31	0,33	0,37	0,43	0,50	0,54	0,55
38	19	0,32	0,33	0,37	0,44	0,5	0,54	0,55

DISCUSIÓN

Durante la vida fetal, la existencia de cambios en la circulación, anatomía cardíaca, y flujos sanguíneos preferentes, permite el ajuste a una hipoxemia relativa y la optimización de los intercambios placentarios. Estos mecanismos y la adaptación hemodinámica del feto, hacen que la falla cardíaca se manifieste de forma tardía, lo que podría complicar y demorar el diagnóstico precoz de ciertas cardiopatías funcionales con o sin relación a cardiopatía estructural, con importantes implicaciones fisiopatológicas en la vida pre y posnatal (1-10).

La evaluación de la función cardíaca fetal mediante el IRM modificado izquierdo, presenta posterior a una comprensión de la evidencia disponible, sólidos argumentos a favor de su uso rutinario en la práctica

clínica y su integración con enfoque holístico a las pruebas de funcionalismo cardíaco y bienestar fetal (1-29).

Venezuela padece aumento de la morbimortalidad perinatal desde el año 2013, reflejada en las tasas de mortalidad perinatal y neonatal, así como las tasas de muerte fetal y de muerte fetal tardía en el período comprendido entre el año 2019 y el año 2023 en la MCP, fueron de 47,34 x 1000 nacimientos, 35,57 x 1000 nacidos vivos, 42,09 x 1 000 nacimientos y 23,27 x 1000 nacimientos con aumento de 2-4 veces respecto a los objetivos de desarrollo sustentable para el año 2030 de la Organización de Naciones Unidas (ONU) (36). El 45,20 % de los casos de muerte neonatal en la MCP, se presentan en neonatos con bajo peso al nacer, un 47,48 % de la mortalidad neonatal corresponde a prematuros extremos y muy prematuros, con

54,26 % de mortalidad neonatal en neonatos con edad gestacional > 32 semanas (8).

Por ello, la necesidad del uso de nomogramas institucionales en parámetros de funcionalismo cardíaco fetal como el IRM modificado izquierdo, dada su sensibilidad y reproducibilidad, permite aumentar la tasa de detección de fetos con disfunción cardíaca, mejorando la detección del feto en riesgo y realizar seguimientos, terapéuticos y en último caso, resoluciones oportunas de la gestación que mejoren las cifras actuales de morbimortalidad perinatal (8, 27, 28).

En el presente trabajo en relación al comportamiento del IRM modificado fetal izquierdo en función de la edad gestacional, se observó mínima desviación estándar con discreta tendencia lineal ascendente, similar a lo reportado en otros nomogramas, con el p95 en la semana 24 en 0.5 y el p95 en la semana 38 en 0.55, lo cual concuerda con las recomendaciones de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) y el protocolo del Hospital Clínic de Barcelona, de considerar sus valores dentro de la normalidad habitualmente entre 0,3 y 0,5 (3, 6, 15-23, 27, 28).

La media aritmética más baja y más alta de valores fluctúan entre las semanas 26 y 29 de gestación respectivamente, los valores estuvieron comprendidos entre $0,36 \pm 0,04$ ms, y $0,45 \pm 0,07$ ms, y no a las 38 semanas como se esperaría, contrario a lo reportados en otros nomogramas por percentiles (3, 6, 15-23, 27, 28), donde la media aritmética y desviación estándar más elevados se presentaban hacia el final del tercer trimestre.

La mayoría de los estudios previos con respecto al comportamiento del IRM modificado fetal izquierdo (3, 6, 15-23,

27, 28), se han enfocado en parámetros individuales más que en suministrar valores normales de referencia para cada edad gestacional como por ejemplo es el caso de las recomendaciones de la SEGO (3), que considera valores entre 0,3 y 0,5 del IRM modificado fetal izquierdo, por lo que se tiende a desechar la necesidad de un enfoque holístico que permitan la valoración de sus interrelaciones y la dinámica cardiocirculatoria fetal como un todo cambiante a medida que avanza la edad gestacional.

Acorde al modelo de análisis de regresión inferencial elaborado con los datos encontrados en el presente trabajo, se planteó que el incremento del valor del IRM modificado fetal izquierdo conforme avanza la edad gestacional es de aproximadamente 0,002 ms, lo que permitió elaborar una fórmula predictiva y elaborar el nomograma por percentiles que se puede la cual abarcó desde los percentiles 5 a 95, destacando que el P50 a la semana 24 fue de 0,38 ms y a la semana 38 fue 0,44 ms; todo esto, similar a la investigación desarrollada por Hernández Andrade *et al.*, (20) en 2007, que estudiaron el IRM modificado fetal izquierdo en gestantes entre 19 a 39 semanas.

Los hallazgos del presente estudio difieren en gran medida de los hallazgos de Cruz Martínez *et al.* (6), quienes evaluaron 730 fetuses donde la fórmula obtenida para el cálculo del promedio de IRM modificado izquierdo fue $IRM = 0.0477 \times \text{edad gestacional} - 0.002565 \times (\text{edad gestacional})^2 + 0.000043 \times (\text{edad gestacional})^3 - 1.22$, con la edad gestacional medida en semanas. Hubo un incremento progresivo del IRM modificado izquierdo donde la media aritmética era 0,39 y el p95 fue de 0,51, mientras que la media aritmética fue 0.55

y el p95 0,78 en la semana 41. El TCIV y el TRIV se incrementaron entre las semanas 11 a 41 de 25 a 32 ms y de 39 a 51, con un incremento inicial del TE hasta la semana 30 y un descenso progresivo posterior.

Por el contrario, en el presente trabajo, entre las semanas 24 y 38 la media aritmética del TCIV fue 33,9 en la semana 11 y 33,4 en la semana 38, el TRIV 39,8 en la semana 11 y 41,2 en la semana 38, mientras que la media aritmética del TE fue 176,9 en la semana 11 y 179,8 en la semana 38.

Similar a los hallazgos de la presente investigación, y expresado por Palau *et al.* (21), a pesar de las diferencias con respecto a los valores normales, la tendencia en los estudios reportó que el IRM modificado izquierdo prácticamente no varió con la edad gestacional. Curiosamente, los valores que se indicaron a final del segundo y tercer trimestre también son bastante parecidos; sus resultados mostraron una amplia variación en los valores de referencia normales, probablemente debido a la falta de puntos claros obtenidos en las ondas Doppler para calcular los períodos de tiempo de manera adecuada. Basado en este enfoque, se considera que la evaluación adicional de la válvula mitral, podría aumentar substancialmente la exactitud de todas las mediciones del índice, mejorando así la reproducibilidad de éste método.

En los resultados obtenidos en este estudio, la distribución de acuerdo al rango cada 0,05 ms del IRM modificado izquierdo, se mantuvo desde valores inferiores a 0,3 ms hasta valores de 0,65 ms; evidenciando que la mayor cantidad de población se concentró entre aquellos que abarcaron de los 0,36 a los 0,45 ms, ubicándose un total de 167 pacientes que representan el 58,6 % de la

muestra. La media aritmética para el IRM modificado izquierdo en toda la investigación desarrollada, estuvo comprendido entre $0,41 \pm 0,06$ ms.

Según Hernández-Andrade *et al.* (20) en 2007, y Zurita *et al.* (23), (9) y en discrepancia con los hallazgos del presente trabajo, el valor del IRM modificado izquierdo aumenta a lo largo de la gestación lo cual se correlaciona con los resultados que se adquirieron en esta investigación; igualmente, refiere que se afecta de forma precoz en aquellos casos de disfunción cardíaca.

Considerando limitaciones de otro tipo de técnicas para el diagnóstico de disfunción miocárdica, el empleo del IRM izquierdo como herramienta alternativa, se ha presentado tradicionalmente como un parámetro que aporta información tanto de la función sistólica como la diastólica fetal.

Este método evalúa el trabajo no eyectivo y el eyectivo ventricular izquierdo, en el presente estudio se evaluaron dichas variables cuantitativas luego de su medición ecográfica, obteniendo valores que oscilaron para TCIV entre 20-48 ms; los de TRIV entre 26-60 ms; mientras que el TE se mantuvo entre 142-200 ms, según Zurita *et al.* (23), en condiciones de fallo cardíaco por insuficiencia, se alargan el TCIV y el TRIV y disminuye el TE, tal cómo se evidencia en investigaciones en el Servicio de MMF de la MCP de Cadena *et al.* (4) en crecimiento fetal restringido, Salas *et al.* (29) en preeclampsia y de Gómez *et al.* (24), en en fetos de pacientes gestantes con diabetes pregestacional cuyos índices oscilaban valores por encima del percentil 95, aumentando a medida que transcurría la edad gestacional y los desequilibrios en los valores de glicemia. Así mismo es importante tomar en cuenta otros escenarios clínicos,

como en las modificaciones vistas posterior a transfusiones sanguíneas reportadas por Temel *et al.* (25).

La metodología de los nomogramas como herramienta que permite representar gráficamente modelos de regresión que recogen información de diversos factores pronósticos, ofrece un enfoque válido para la gradación más precisa del riesgo individual de cada feto o individuo estudiado. Su uso proporciona la estratificación imparcial del riesgo en aquellos fetos que presenten falla cardíaca con mayor precisión, lo cual mejora la toma de decisiones clínicas.

CONCLUSIONES

Aunque una valoración completa de la función cardíaca en el feto puede ser de gran complejidad, el uso del IRM modificado izquierdo puede facilitarla por su mayor accesibilidad en equipos de ultrasonido de bajo y mediano costo y a requerir entrenamiento y curva de aprendizaje de mayor sencillez en comparación con otras modalidades más avanzadas, independientemente de la edad gestacional.

De los hallazgos del presente trabajo y de la elaboración final del nomograma por percentiles, se concluye que existe una correlación positiva discreta con pequeña tendencia lineal ascendente entre los valores del IRM modificado fetal izquierdo y la edad gestacional. Al diferir de lo reportado por otros nomogramas con respecto a su comportamiento por trimestres y hacia el final de la gestación, se observa que puede aumentar la detección de fetos con disfunción cardíaca mejorando la toma de decisiones clínicas y contribuyendo a disminuir la morbilidad perinatal.

Se recomienda realizar estudios sobre

la utilidad clínica del IRM izquierdo en conjunto con otros parámetros de funcionalismo cardíaco y bienestar fetal, para determinar su eficacia diagnóstica con grados diferentes de afectación de la función cardíaca global. Se sugiere continuar con los estudios de estas variables a nivel multicéntrico a nivel nacional en varios escenarios clínicos y con muestra de mayor volumen para verificar la existencia o no de correlación entre los parámetros estudiados, así como determinación de coeficientes de probabilidad positivo y negativo para resultados perinatales adversos en función de la edad gestacional, comorbilidades asociadas y factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Martínez R, Figueras F, Benavides-Serralde A, Crispi F, Hernández-Andrade E, Gratacós E. Sequence of changes in myocardial performance index in relation to aortic isthmus and ductus venosus Doppler in fetuses with early-onset intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(2): 179-84. DOI: 10.1002/uog.8903.
2. Fouron JC, Skoll A. Fisiología cardiovascular fetal y respuesta al estrés. En: Reece AE, Hobbins JC. *Obstetricia Clínica*. 3era Edición. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2010. p.93-113.
3. 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>.
4. Cadena L, Cabrera C, Gómez J, Cadena

- G, García F. Valoración doppler del crecimiento intrauterino restringido: comportamiento del índice de rendimiento miocárdico modificado. *Gac Méd Caracas*. 2022; 130(1): 53-65. DOI:10.47307/GMC.2022.130.1.7.
5. Hernández-Andrade E, López-Tenorio J, Figueroa-Diesel H, Sanin-Blair J, Carreras E, Cabero L, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26(3): 227-32. doi: 10.1002/uog.1959. PMID: 16116562.
 6. Cruz-Martínez R, Figueras F, Bennisar M, García-Posadas R, Crispi E, Hernández-Andrade E, et al. Normal reference ranges from 11 to 41 weeks' gestation of fetal left modified myocardial performance index by conventional Doppler with the use of stringent criteria for delimitation of the time periods. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32(1-2):79-86. DOI: 10.1159/000330798.
 7. Gómez J, Cabrera C, Faneite P. Integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto: propuesta de un perfil biofísico extendido. *Gac. Méd. Caracas*. 2022; 130(2): 246-263. DOI: 10.47307/GMC.2022.130.2.5
 8. Gómez Marín JV, Gómez IDJ, Romero D, Escalona C, Cabrera-Lozada CR, Faneite-Antique P. Mortalidad perinatal: revisión. *Gac Méd Caracas* 2024;132(3):784-800. DOI: 10.47307/GMC.2024.132.3.20
 9. Sosa A, Zurita J, Schenone M. Índice y tasa de deformación biventricular del corazón fetal durante el embarazo y su utilidad en el cálculo del gasto cardíaco fetal. *Rev Latin Perinat*. 2018; 21(1):42-7.
 10. San Román J, Candell J, Arnold R, Sánchez P, Aguadé S, Bermejo J, et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología*. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(5):535-51. DOI: 10.1016/S0300-8932(09)71034-6
 11. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995; 26(6): 357-66.
 12. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997; 10(2): 169-78. DOI: 10.1016/s0894-7317(97)70090-7. PMID: 9083973.
 13. Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int*. 1999; 41:722-27. DOI: 10.1046/j.1442-200x.1999.01155.x.
 14. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21(1): 33-36. DOI: 10.1002/uog.11.
 15. Hernández-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martínez R, Welsh A, Mancilla-Ramírez J. Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts, and Myocardial Performance Index. *Fetal Diagn Ther* 2012; 32: 22-29. DOI: 10.1159/000330792. PMID: 22677618.
 16. Álvarez I, Ortiz C, Cruz L. Determinación

- de los valores normales del índice de Tei (índice de performance miocárdico) y otros parámetros ecocardiográficos doppler de la función ventricular izquierda en caninos sanos. *Rev Med Vet. (Bogota)*. 2010; 19(1):61-72. DOI:10.19052/mv.780.
17. Valderrama P, Hernández I. Concordancia entre ecocardiografía prenatal y posnatal en pacientes con cardiopatías congénitas: Hospital de niños Dr. Roberto del Río. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010; 75(4): 234-9. DOI: 10.4067/S0717-75262010000400004.
 18. Gómez O, Izquierdo N, Nogué N, Masoller N, Bennasar M, Crispí 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>.
 19. Crispí 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>.
 20. Hernández-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(3): 321–5. DOI: 10.1002/uog.3947.
 21. Palau L, Duque J, Molina S, Torres C, Zárate D. Comportamiento del índice Tei en la semana 11 a 14 en fetos sanos [Trabajo de Grado]. Chía, Colombia: Universidad de La Sabana. 2013 [consultado 17 noviembre 2020]; Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/bitstream/handle/10818/9431/Luis%20David%20Palau%20P%C3%A9rez%28Tesis%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
 22. Prats P, Izquierdo MT, Rodríguez MA, Rodríguez I, Rodríguez-Melcón A, Serra B, et al. Assessment of fetal cardiac function in early fetal life: feasibility, reproducibility, and early fetal nomograms. *AJOG Glob Rep*. 2024; 4(1):100325. DOI: 10.1016/j.xagr.2024.100325.
 23. Zurita J, Sosa O, Zielinsky P. Evaluación ecográfica de la función cardíaca fetal. *Rev Latin Perinat*. 2017; 20(2): 113-24.
 24. Gómez I, Reina J, Sarmiento C, Gómez J, González M, Cabrera C. Índice de función miocárdica fetal en hijos de madres con diabetes mellitus pregestacional. *Rev. Latin. Perinat*. 2020; 23(1):33.
 25. Temel-Yüksel Y, Acar D, Turhan U, Aslan-Çetİn B, Köroğlu N, Şenol G et al., Assessment of fetal right ventricular myocardial performance index changes following intrauterine transfusion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(18): 3046-9. DOI: 10.1080/14767058.2019.1677595.
 26. Larrázabal N. Ecocardiografía fetal en I trimestre del embarazo. Reto al conocimiento. Jornada de actualización Medicina Materno-Fetal 2023 [presentación powerpoint]. Caracas (Distrito Capital): MMF; 2023.
 27. Larrázabal N. Función cardíaca fetal: ¿Qué debemos evaluar? Jornada de actualización Medicina Materno-Fetal 2024 [presentación powerpoint]. Caracas (Distrito Capital): MMF; 2024.
 28. Archivo del programa de especialización

- en Medicina Materno Fetal. Programa 2025. Caracas: MMF; 2025.
29. Salas G, Narváez T, González M. Índice de rendimiento miocárdico fetal en hijos de madres con preeclampsia. *Rev. Latin. Perinat.* 2021; 24(1): 41-48.
 30. Apendice A. En: Callen PW. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 5ta Edición. Barcelona (España): Editorial Elsevier Masson; 2009.1159-1173.
 31. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151(3): 333-37. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.
 32. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, González Perez R, Carvalho J, Piaggio G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 2(Suppl): S619-S629. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.010.
 33. World Health Organization. Fetal Growth Calculator. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2020 [consultado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://srhr.org/fetalgrowthcalculator/>.
 34. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17(5): 367-69. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00414.x. PMID: 11380958.
 35. obgynkey.com [Internet]. Cardiac Chambers: The Four-Chamber and Short-Axis Views. Dallas (TX): Obgyn Key; c2020 [Citado 10 mayo 2020]. Disponible en: <https://obgynkey.com/cardiac-chambers-the-four-chamber-and-short-axis-views/#>.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Nathali Arismendi
 narismendi1610@gmail.com
 Caracas. Venezuela

EMBARAZO EN EXTREMOS DE LA EDAD REPRODUCTIVA

PREGNANCY AT THE EXTREMES OF REPRODUCTIVE AGE

Dr. Saulo Molina-Giraldo,^{1,2,3}

Dra. Natalia Torres-Valencia^{1,2}

Fecha de recepción: enero 17, 2025
Fecha de aceptación: febrero 25, 2025

Cómo citar este artículo:

Molina Giraldo S., Torres Valencia N., Embarazo en extremos de la edad reproductiva Rev Latin Perinat. (2025) 28 (1) 63-80

RESUMEN

Las complicaciones del embarazo y el parto son las principales causas de muerte en adolescentes, con mayores tasas de factores de riesgo, como, anemia materna, parto pretérmino, preeclampsia/eclampsia, síndrome de HELLP, restricción de crecimiento fetal, hemorragia obstétrica, alta tasa de óbito y mal desenlace neonatal. En el grupo de edad materna avanzada, se registra tasa elevada de embarazo ectópico, aborto espontáneo, anormalidades cromosómicas y no cromosómicas; diabetes, preeclampsia, restricción de crecimiento fetal, abrupción de placenta, placenta previa, hemorragia postparto y parto pretérmino con su repercusión sobre el desenlace neonatal. El embarazo en adolescente y en edad materna avanzada, tiene claro impacto sobre el desenlace materno y neonatal. Es necesario su conocimiento para crear acciones encaminadas a la prevención y manejo oportuno de las complicaciones asociadas. Se presenta una revisión del embarazo en los extremos de la vida reproductiva.

PALABRAS CLAVE: Embarazo en adolescente. Embarazo en mujer añosa. Embarazo de riesgo.

ABSTRACT

Pregnancy and childbirth complications are the leading causes of death in adolescents, with higher rates of risk factors such as maternal anemia, preterm delivery, preeclampsia/eclampsia, HELLP syndrome, fetal growth restriction, obstetric hemorrhage, high stillbirth rates, and poor neonatal outcomes. In the advanced maternal age group, there are high rates of ectopic pregnancy, spontaneous abortion, chromosomal and non-chromosomal abnormalities, diabetes, preeclampsia, fetal growth restriction, placental abruption, placenta previa, postpartum hemorrhage, and preterm delivery, all of which impact neonatal outcomes. Pregnancy in adolescents and in advanced maternal age has a clear impact on maternal and neonatal outcomes. Knowledge of these factors is essential to develop actions aimed at preventing and managing associated complications. A review

1 Unidad de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, División de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital de San José, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS, Bogotá, Colombia.

2 Fetal therapy and Surgery Research Network - FetoNetwork Colombia.

3 Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá, Colombia

of pregnancy at the extremes of reproductive life is presented.

KEY WORDS: Adolescent pregnancy. Pregnancy in older women. High-risk pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La maternidad en los extremos de la edad reproductiva corresponde al periodo de la segunda década de la vida y la etapa por arriba de los 35 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina adolescencia al periodo transcurrido entre los 10 y 19 años (1)

Se ha observado un descenso en la tasa de embarazos en esta época, sin embargo, cerca del 11% de los nacimientos en el mundo son de adolescentes y más del 90% de ellos, ocurren en países de bajos a medianos ingresos (2). -

Por otro lado, el embarazo durante la edad materna avanzada se ha definido como el que ocurre después de los 35 años, lo cual también fue determinado por la FIGO en 1958. (3). En las últimas décadas, más mujeres especialmente en los países desarrollados postergan la gestación, dando prioridad a la educación y a la titulación en carreras profesionales. En paralelo, el desarrollo de las técnicas de reproducción asistida, ha permitido disminuir el riesgo de la práctica con estos métodos (4). Actualmente, el 9.1% de los embarazos que se registran en países desarrollados, se producen en mujeres mayores de 35 años (5), aún cuando, hay mayor prevalencia de riesgo de síndrome de Down en esta etapa de vida (8)

En cambio, la importancia de los embarazos en adolescentes radica en que la inmadurez biológica, el crecimiento

incompleto, la pobre ganancia de peso y las infecciones no tratadas, están en relación con los pobres controles prenatales, lo que influye sobre el aumento de los desenlaces obstétricos y perinatales adversos, además del incremento y perpetuación de los problemas psicosociales para la madre y el hijo (6, 7).

El conocimiento de los datos de la patología de alto riesgo asociada a los embarazos en adolescentes y mujeres de edad superior a los 35 años, permite el uso de estrategias de planificación de la gestación, prevención de la enfermedad y optimización de manejos oportunos a nivel individual y poblacional, que desencadenen disminución de la tasa de morbilidad materna y perinatal en estos grupos etarios específicos.

Se plantea la descripción de los elementos necesarios para valorar un embarazo en población adolescente y en edad avanzada, lo que va a permitir determinar su relación con los desenlaces obstétricos y perinatales en los que desemboca, así como generar herramientas para su manejo.

METODOLOGÍA

Se realizó revisión de la literatura publicada en inglés y español durante la última década en las bases de datos de MEDLINE en PubMed, EBSCO y OVID. Se consultaron artículos, con los términos MeSH “Pregnancy in Adolescence”, “Adolescent Pregnancy”, “Teen Pregnancy”, “Teenage Pregnancy”, “Advanced Maternal Age” y “Geriatric pregnancy”. Se realizó también búsqueda similar en la biblioteca virtual en salud LILACS, con el fin de establecer datos de estudios latinoamericanos. Se incluyeron artículos de revisión, boletines informativos, artículos clásicos, estudios clínicos, consensos de desarrollo, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios

multicéntricos y observacionales, guías de práctica y protocolos con relación a los temas referidos.

RESULTADOS

La búsqueda inicial identificó 2889 artículos de acuerdo con el objetivo planteado. Se seleccionaron 63 reportes, según la disponibilidad al recurso completo, su pertinencia y duplicación. La bibliografía contiene además los artículos clásicos y los de búsqueda manual para contextualización de la revisión.

EMBARAZO EN ADOLESCENTES

En los Estados Unidos de América, la tasa de embarazos en adolescentes ha llegado a sus valores más bajos, estableciéndose en 26 por cada 1000 mujeres entre los 15 a 19 años (9). En la última década, América Latina y el Caribe mantienen una tasa en descenso respecto a embarazo en adolescentes, pero aun así, tiene la segunda tasa más alta del mundo con 66.5 nacimientos por cada 1,000 mujeres entre 15 y 19 años, la que solo es superada por la de África subsahariana (1). El 11% de los nacimientos en el mundo son de adolescentes y más del 90%, ocurren en los países de bajos a medianos ingresos (2). En Colombia esta tasa también ha disminuido entre el 2005 y el 2015. En la actualidad, el indicador está en 30 nacimientos por cada 1000 adolescentes, sin embargo, aún por encima de lo dispuesto en los Objetivos del Milenio.

La adolescencia es una época desafiante para el ser humano, dado que es esencialmente un periodo de cambios físicos y emocionales, que concluyen con la instauración de la adultez. En este lapso se define la personalidad, se genera independencia y autonomía, pero sigue siendo imprescindible el apoyo del núcleo familiar, escolar y de la

sociedad (11, 12). Durante la adolescencia se establecen muchos patrones conductuales, hábitos, conocimientos y actitudes; pero a su vez, es propia de esta edad el inicio del deseo sexual, la impulsividad y la necesidad de alcanzar una identidad, de donde surge el riesgo del embarazo temprano (13-15).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2016, señala que las complicaciones del embarazo y el parto son las principales causas de muerte en adolescentes. La mortalidad materna y perinatal es 50% mayor, comparada con gestantes mayores de 20 años. La preocupante cifra anual de 16 millones de adolescentes embarazadas en el mundo, deja al descubierto el riesgo de embarazo no deseado, las graves condiciones de falta de acceso a métodos anticonceptivos seguros y de largo plazo, así como la brecha de inequidad entre los países en vías de desarrollo.

Factores de riesgo

Existen diferencias en la edad de menarquia entre las regiones geográficas, pero se ha observado tendencia a su aparición cada vez más temprana, lo que se considera como consecuencia al aumento de la tasa de obesidad en adolescentes y su influencia en los mecanismos secundarios sobre la producción hormonal (17, 18).

Varios estudios (14,19) han valorado los factores asociados a los embarazos en adolescentes en países de medianos y bajos ingresos, encontrando que las conductas sexuales de riesgo, el uso de sustancias psicoactivas, la experiencia familiar previa, la presión por los pares, la falta de educación sexual y reproductiva, así como la carencia de acceso a estos servicios, actúan como factores de riesgo. Tiene especial influencia como factor protector la comunicación

con los padres, el fácil acceso a actividades escolares extracurriculares, los encuentros comunitarios y el establecimiento de políticas públicas enfocadas a esta población (6).

Otro aspecto relevante en las adolescentes es el hábito de menor control prenatal (37.3% vs. 94.5%, $p=0.05$). Hace falta educación pregestacional, lo cual permitiría reducir costos al disminuir las complicaciones relacionadas (20, 21). Las conductas referidas orientan a que la gestación sea una experiencia positiva para la salud de la pareja y el recién nacido (1, 16).

Impacto sobre las complicaciones del primer trimestre

En el primer trimestre de la gestación en adolescentes, se ha encontrado de manera significativa mayor riesgo de anemia materna severa por déficit de hierro; Trivedi et al. (22), realizaron un estudio prospectivo en India comparando 840 mujeres menores de 19 años con 12.379 mujeres mayores de 20 años y hallaron en las adolescentes, anemia ferropénica severa (RR 2.84 $p < 0.05$). En el 2012, Gibbs et al. (23), realizaron un metaanálisis en el que incluyeron 3 estudios con la participación de indicador anemia materna en pacientes adolescentes, encontrando un OR significativo de 1.36 (IC 95% 1.24-1.49).

Impacto sobre las complicaciones tardías del embarazo.

La embarazada adolescente tiene riesgo incrementado de parto pretérmino, OR 1.5 (IC 95% 1.1-2.1) con resultados similares en varios estudios (22, 24-26). Hay también evidencia de mayor riesgo de trastornos de la placentación tipo preeclampsia /eclampsia, síndrome de HELLP y restricción de crecimiento fetal. Con respecto a la preeclampsia, el estudio de Kirbas et al (26) encontró OR 2,14

(IC 95% 1.30-3,50, $p=0.002$), Gibbs (23) registra OR 5,4 (IC 95%1.2-25) y Bakwa et al. (24) refiere prevalencia de 5,3%. Estos datos son similares a lo encontrado en la población general. El hallazgo de 17.8% de preeclampsia severa permite concluir que es un trastorno de múltiples factores, especialmente la nuliparidad, la ingesta inadecuada de micronutrientes y el inicio tardío de control prenatal.

El estudio OMS en salud materna y neonatal (1) evidenció que en las adolescentes que presentaban desenlace materno severo (SMO por sus siglas en inglés), la complicación más frecuente fue la eclampsia en 75%, 47.8% y 41,1% en las madres de menos de 15 años, 16 a 17 años y 18 a 19 años respectivamente. El síndrome HELLP es también más frecuente en este grupo poblacional, según registra Kawakita et al. (27) en un estudio de cohorte retrospectiva, con 15.892 gestantes menores de 20 años, comparadas con 27.645 mayores de 20 años, OR de 1.44 (IC 95% 1.17-1.77).

Para la restricción de crecimiento fetal, el riesgo es igualmente mayor, como lo evidencia Torvie et al. (28) en un estudio retrospectivo de cohortes, que usó los datos de los hospitales del estado de Washington, en el que registra RR de 1.49 (IC 95% 1.02-1.98) para el grupo de 15 a 17 años, mientras que para el de 19 años tuvo RR de 1.27 (IC 95% 1.10-1.46). En el estudio retrospectivo de Kaplanoglu et al. en Turquía (29) también se reporta mayor tasa de restricción de crecimiento fetal $p=0.017$ en hijos de madres adolescentes.

La diabetes gestacional no se ha encontrado con mayor frecuencia en este grupo de gestantes, así lo mostró el estudio de Fayed et al, (30) que es un análisis de la

cohorte de Ruyadh Mother and Baby Trial realizada en Arabia Saudita, donde esta complicación solo ocurrió en el 1.7% de las embarazadas menores de 20 años comparado con una incidencia alcanzada de 12.7% en mayores de 40 años. Sin embargo, el hallazgo reportado por Lao (31) en población asiática, muestra prevalencia de diabetes gestacional de 5.4% para las gestantes adolescentes vs 8.6-11.9% en el resto de los grupos etarios.

Impacto sobre las complicaciones del trabajo de parto y parto.

Bakwa et al. (24) reportan 14.2% de mayor frecuencia de casos con hemorragia obstétrica en adolescentes complicadas con preeclampsia durante el momento del parto y postparto. El mismo hallazgo lo refiere Kawakita et al. (27) con un OR de 1.46 (IC 95% 1.10-1.95). Bakwa et al, registran mayor riesgo de infección postparto, $p < 0.001$. Los desenlaces maternos severos como la muerte materna o como el “near-miss” no han sido significativamente mayores en este grupo (2).

La razón de estos desenlaces adversos aún es poco clara, pero históricamente se ha propuesto que factores intrínsecos como la inmadurez biológica, crecimiento incompleto y al parecer, un acortamiento fisiológico cervical en gestantes muy jóvenes; así como factores extrínsecos como el inicio tardío de controles prenatales, la pobre ganancia de peso materno e infecciones no tratadas contribuyen a las complicaciones asociadas a la gestación en adolescentes (2, 26-28).

Inicialmente se había sugerido que estas pacientes tenían riesgo aumentado de trabajo de parto prolongado y mayores tasas de cesárea secundaria a la detención en la dilatación y el descenso del polo fetal; pero nueva evidencia ha demostrado que las adolescentes tienen

mayores probabilidades de tener una segunda fase más corta del trabajo de parto (28) y no se han encontrado diferencias significativas entre las indicaciones de cesárea en este grupo comparado con población adulta (27,28,32,33).

IMPACTO SOBRE LA MORBIMORTALIDAD PERINATAL

En este grupo poblacional, se ha encontrado también mayor riesgo de óbito fetal, como se refiere en el estudio del 2014 de la OMS, con un OR 1.32 (IC 95% 1.11–1.57) (2); sin embargo, en el metaanálisis de Gibbs et al, (23) en el que se incluyeron 6 reportes, 4 provenientes de países desarrollados y 2 de latinoamericanos, no se pudo determinar un cálculo del riesgo, dada la alta heterogeneidad en los estudios, pero cuando se revisan los datos obtenidos en la investigación latinoamericana realizada por Conde-Agudelo et al,(34) el OR no fue significativo (1.03 IC 95% 0.92-1.15).

Con respecto a los desenlaces neonatales, existe asociación entre el parto pretérmino y los trastornos de la placentación. Se han encontrado mayores tasas de bajo peso al nacer, tal como lo señala Ogawa et al, (35) en una evaluación retrospectiva que usa los datos de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia Perinatal de Japón, en donde encuentran un OR de 3.0 (IC 95% 2.8-3.2) y para bajas puntuaciones de Apgar a los 5 minutos un OR 1.41 (IC 95% 1.15–1.7). En el reporte de Karatasli et al, (36) que es un estudio de casos y controles realizado en Turquía, en una serie de 17.112 pacientes, se mostró que los neonatos de las gestantes adolescentes requerían con mayor frecuencia la unidad de cuidado intensivo ($p = 0.014$) (36). además de registrar mayor riesgo de mortalidad neonatal intrahospitalaria, como lo señala Chen et al. (37) en un estudio

retrospectivo que registra un OR de 1.40 (IC 95% 1.34-1.46), igual que en el reporte de Suwal (38) estudio transversal con similares hallazgos.

IMPACTO PSICOLÓGICO E IMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Hay asociación significativa entre la maternidad en la adolescencia, la depresión, los desórdenes de ansiedad y de alimentación, al igual que con suicidio perinatal (6, 7). A largo plazo, también es un factor que contribuye situaciones críticas tanto para la madre como para el hijo, con una tendencia a tener menores oportunidades de educación y trabajo, pobre salud mental, menos soporte social y más alta tasa de sustancias de uso prohibido (6, 39)

Por lo expuesto, existe la necesidad de crear un equipo multidisciplinario que logre reducir la tasa de embarazos en este grupo de edad, así como, los desenlaces adversos asociados. Se requieren leyes que promuevan la educación en derechos sexuales y reproductivos, que eliminen las barreras de acceso a servicios de salud y a la planificación familiar, pero principalmente, que proteja a la mujer adolescente como un eslabón clave en el desarrollo económico y social de la sociedad (1, 2)..

EMBARAZOS EN MENORES DE 15 AÑOS

Un apartado especial debe ser considerado para los embarazos en menores de 15 años, quienes representan 35 a 50% de los embarazos en las adolescentes (40). Son el único grupo etario que ha presentado un ascenso en la tasa de fecundidad en los últimos años.(1) Este grupo plantea un especial desafío médico y social, ya que dentro de la población de embarazadas entre 12 a 19 años, las menores de 15 años son quienes

han mostrado peores desenlaces obstétricos y perinatales(1, 2). por lo que se sugiere que una disgregación más específica por edad es esencial si se quiere valorar de manera precisa las consecuencias adversas (40)

Cuando se realizan los análisis ajustados por edad, dentro del grupo de menores de 15 años, los riesgos son mayores para preeclampsia y eclampsia (ORa 1.85, IC 1.14-2.98)(2); son además quienes tienen tasas más altas de parto pretérmino (OR 1.60, IC 95% 1.37–1.87), recién nacidos de bajo peso (<2500 gr) (OR 1.17, IC 95% 1.01–1.37)(2), peores puntuaciones de Apgar a los 5 minutos (OR 1.2, IC 1.0 -1.3) (41) y condiciones neonatales severas (OR 1.56, IC 95% 1.20–1.70).(2, 42, 43)

GESTIÓN DEL RIESGO

Existen características propias de la conducta humana en la adolescencia que, sumadas a factores socioculturales incrementan el riesgo de embarazo en este periodo.(44) Se asocia a numerosos desenlaces obstétricos y perinatales adversos asociados a la gestación, que son consistentes y con significancia estadística en los estudios no sólo en Latinoamérica sino también a nivel mundial, especialmente para las mujeres menores de 15 años; además tiene un alto impacto en el bienestar integral futuro de la madre y su descendencia. Políticas encaminadas a mejorar la salud sexual y reproductiva, enfocadas en la educación, deben ser instauradas para reducir la tasa de desenlaces adversos en la población gestante.

En sincronía con las recomendaciones actuales de anticoncepción en adolescentes, es importante hacer énfasis en garantizar tempranamente la planificación postparto y el acceso a métodos de planificación de larga duración que permitan espaciar el periodo

intergenésico; incluir a la paciente en la toma de decisiones con respecto a la planeación de futuras gestaciones y así reducir los riesgos de complicaciones. El abordaje ideal a nivel colectivo en poblaciones de riesgo es la educación de los derechos sexuales y reproductivos dentro del marco de los derechos humanos y de los niños, niñas y adolescentes; que enfatiza su protección, garantía de acceso a servicios de salud, educación y de esta manera mejorar las condiciones de vida de la mujer y su proyecto de vida como un pilar fundamental en el desarrollo de la sociedad.

EMBARAZO EN EDAD MATERNA AVANZADA

El embarazo durante edad materna avanzada es el que ocurre después de los 35 a 45 años, como fue determinado por la FIGO en 1958. (3) En esta época hay aumento de riesgo de síndrome de Down, además de asociación con óbito fetal y complicaciones obstétricas, especialmente hipertensión y diabetes gestacional, por lo que se considera un embarazo de alto riesgo (8). Según Naeye, 1983, (45) el punto de corte para la edad materna avanzada se ve afectado por consideraciones sociológicas, étnicas y culturales, por lo que han surgido, nuevas definiciones, como “edad materna muy avanzada” entre 45 a 49 años y “edad materna extremadamente avanzada” cuando es ≥ 50 años. (46)

Cada vez más mujeres, especialmente en los países desarrollados, postergan la gestación, en relación con cambios sociales como la educación y las carreras profesionales. El desarrollo, seguridad y fácil acceso a tecnologías de reproducción asistida (4) ha permitido que en la última mitad del siglo anterior, se haya hecho evidente el incremento de la edad para el primer parto,

pasando de 23 a 25 años. En el 2017 se ha registrado continuación del incremento, de los 27 a 29 años (47) Su prevalencia en las mismas comunidades era de 7.5% en 2009, mientras que para el 2016 ya había aumentado a 23% (48). Entre 1990 y el 2010, se observó aumento significativo en el número de nacimientos en mujeres del rango de 45 a 49 años, de 0.39 a 1.79/1000 nacimientos (49).

IMPACTO SOBRE LA FERTILIDAD

La fertilidad disminuye a medida que la mujer madura, iniciando desde los 32-35 años con una disminución en la cantidad y calidad de los oocitos (50). Esto resulta en un aumento de la demanda de tecnología de reproducción asistida y los consecuentes aumentos de riesgos específicos de complicaciones obstétricas descritas para estas formas de concepción (45).

IMPACTO SOBRE LAS COMPLICACIONES DEL PRIMER TRIMESTRE

La acumulación de factores de riesgo como infecciones pélvicas, tabaco durante un tiempo prolongado, patología tubárica, disminución de la función tubárica y retraso en el transporte de oocitos lleva a un aumento de 4 a 8 veces del riesgo de embarazo ectópico en mujeres de más de 35 años, inclusive en embarazos espontáneos. (51) Además, las técnicas de reproducción asistida (TRA) por sí mismas son un factor de riesgo para embarazo ectópico. (52)

Con respecto a la pérdida temprana de la gestación, esta asociada a abortos espontáneos en el 80% en esta edad. (53) El impacto de la edad materna avanzada sobre el aumento de la tasa de abortos espontáneos es independiente de la paridad o la historia de abortos previos. Esto podría ser explicado

en parte por la asociación con aumento de riesgo de trisomía, especialmente 21. (54) El RR de anormalidades cromosómicas tienden a aumentar entre 4 a 7 veces en edad materna avanzada (55). Se ha observado que las trisomías autosómicas y un cromosoma X extra en varones (47XYX) son asociadas a edad materna avanzada, mientras que la monosomía X y las poliploidías están inversamente asociadas a esta edad.(56) A los 20 años, el riesgo de síndrome de Down se encuentra aproximadamente en 1 de 1667 nacidos vivos y el riesgo de cualquier anormalidad cromosómica en 1 de 576, mientras que a los 35 años el riesgo de síndrome de Down es 1 de 378 y de cualquier anormalidad cromosómica es 1 de 192, y a los 45 años es de 1 en 30 y 1 en 21, respectivamente.(57) En general el mayor riesgo de anormalidades cromosómicas podría estar asociado a un proceso de envejecimiento en los ovarios (58) .

La incidencia de malformaciones congénitas no cromosómicas y defectos congénitos están también asociados a edad materna avanzada. Comparada con madres jóvenes de 25 a 29 años, los neonatos nacidos en mujeres de más de 40 años tienen riesgo doble de defectos cardíacos, atresia esofágica y craneosinostosis, inclusive después del ajuste de potenciales factores confusores como cigarrillo, IMC y TRA. (59)

IMPACTO SOBRE LAS COMPLICACIONES TARDÍAS DEL EMBARAZO

La edad materna avanzada está asociada con mayor riesgo de complicaciones obstétricas incluyendo aumento en la mortalidad materna y mayor prevalencia de morbilidades severas.(60) Según las estadísticas del CDC, la mortalidad materna en Estados Unidos aumenta gradualmente

con el aumento de la edad materna, particularmente por encima de los 35 años, pasando de 10.8 muertes/100.000 nacimientos antes de los 35 años, hasta a 38 muertes/100.000 nacimientos en mujeres mayores de 35 años.(61) Este aumento está atribuido principalmente a la presencia de comorbilidades y condiciones maternas coexistentes, las cuales son más prevalentes en mujeres de mayor edad (62).

La hipertensión crónica y la Diabetes Mellitus tipo II (DM II) son más comunes en mujeres de más de 35 años, en quienes existe riesgo 2 a 4 veces mayor de tener hipertensión, que en mujeres de 30-34 años, lo que contribuye al aumento de la incidencia de preeclampsia de 4% en la población general a 10% en mayores de 40 años y 35% en más de 50 años (63).. Después de ajustar la patología pregestacional en mujeres de más de 35 años el RRa para preeclampsia es 2.32 y 3.55 en mujeres de más de 40 años (53).

La incidencia tanto de DM II y de diabetes gestacional es 3 a 6 veces mayor en embarazadas de más de 40 años. Su prevalencia que es de 3% en la población general, asciende a 12% en mujeres de más de 40 años y hasta 30% a los 50 años (OR 3.4) (63).

La edad materna por encima de 40 años es un factor de riesgo mayor para tener un neonato pequeño para la edad gestacional. El grupo de Odibo y col. (64) identificó relación positiva dosis dependiente, entre la edad materna avanzada y el aumento de riesgo de restricción de crecimiento fetal (RCF). Se refiere que la edad materna avanzada es un factor de riesgo independiente para RCF, por lo que es necesario tamizaje para esta patología en madres encima de los 35 años. Leader (65) en una revisión sistemática

en el 2018, registra que la edad materna muy avanzada tenía LR de 1.58 para RCF, sin significancia estadística. Aunque el mecanismo exacto de la asociación entre estas dos condiciones no se ha demostrado, un intercambio pobre de oxígeno, así como alteraciones en la placentación pueden ser la causa determinante.

Con respecto a la patología placentaria, las mujeres de mayor edad tienen mayor riesgo de placenta previa, así como de desprendimiento de placenta, este último atribuido a multiparidad e hipertensión (OR 1.8) (60), que es el único desorden placentario independientemente asociado a la edad materna avanzada (OR 4.6-5.8). Las embarazadas nulíparas, de más de 40 años, tienen 10 veces mayor riesgo de placenta previa que las de 20 a 29 años, a pesar de que el riesgo absoluto es bajo (0.25% vs 0.03%) respectivamente (66).

IMPACTO SOBRE LAS COMPLICACIONES DEL TRABAJO DE PARTO Y PARTO

La tasa de cesárea aumenta gradualmente conforme se incrementa la edad a 36% en mujeres entre 45-49 años y hasta 60% en mayores de 50 años (67), de manera principal por asociación a distocia en la segunda fase del trabajo de parto, independiente de la paridad. Esta tasa elevada es aún después de ajustar patologías como diabetes gestacional y preeclampsia. También es de considerar la etiqueta de “alto riesgo” que puede afectar la preferencia del médico para decidir la vía del parto (68).

La hemorragia postparto aumenta especialmente en la población por encima de 40 años, ascendiendo a 13.8% y hasta 21.4%, si además son nulíparas (70). Con respecto a la mortalidad materna, el metaanálisis

publicado por Saccone y cols. (71) en 2022, mostró claro aumento conforme avanza la edad materna, con RR mayor en mujeres de más de 50 años, si se compara con las de 40 y 45 años (RR 60.4 IC 95%).

IMPACTO SOBRE LA MORBIMORTALIDAD PERINATAL

En este grupo existe mayor prevalencia de bajo peso al nacer y parto pretérmino, inclusive después de ajustar factores como el tabaquismo, historia de infertilidad y comorbilidades. Existe aumento de 1.7 veces el riesgo para parto pretérmino temprano (<32 semanas) y 1.2 veces para el parto pretérmino tardío. Al ajustar por edad el riesgo de parto pretérmino antes de las 32 semanas (RRa 1.36 en mayores de 35 años y 2.41 por encima de 40 años) y para antes de las 37 semanas (RRa 1.61 en mujeres mayores de 35 años y RRa 1.8 por encima de 40 años). La tasa de muy bajo peso al nacer (<1500 gr) en embarazos únicos entre 35-40 años fue 1.9 veces mayor vs mujeres entre 20 a 24 años (72).

El óbito fetal corresponde al 67% de las muertes perinatales. Al excluir las causas intraparto, los óbitos anteparto son el 61% de las muertes perinatales y es especialmente importante en mujeres después de los 40 años. El riesgo de óbito se eleva con el aumento de la edad materna, siendo más prominente a las 37 semanas de gestación. El riesgo acumulado de óbito antenatal durante la gestación (entre las 20 a 41 semanas) para las mujeres de todas las edades es de 6.5 por cada 1000 nacimientos.(45) El riesgo acumulado de óbito para las mujeres mayores de 35 años se inicia a las 39 semanas con un pico máximo a las 41 semanas. De manera importante hay que destacar que el riesgo acumulado de óbito a las 39 semanas en embarazadas entre 40 a 44 años es idéntico

al riesgo a las 42 semanas en mujeres entre 25 a 29 años. (73). El riesgo de óbito entre las 37 a 41 semanas para mujeres entre 35 a 39 años es de 1:382 embarazos (RR 1.32), para las de más de 40 años es de 1:267 (RR 1.88) (53), por arriba de 45 años el RR es 2.32 y en mayores de 50 años el RR es de 3.72 (71).

Los recién nacidos de mujeres con edad materna mayor de 45 años, tienen un OR 1.92 de tener Apgar bajo a los 5 minutos. (65)

IMPACTO SOBRE LAS COMPLICACIONES POSTPARTO

Se ha reportado (63) mayor asociación entre hemorragia postparto, transfusión de hemoderivados y hospitalización prolongada en mujeres con gestación a edad avanzada (OR 1.95) (74). La mayor incidencia de hemorragia postparto podría estar en relación con las comorbilidades como diabetes gestacional. También aumenta el riesgo de trombosis e histerectomía entre los 45 a 54 años.(60)

IMPACTO SOBRE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES

El aumento de gestaciones múltiples en los embarazos en edad materna avanzada está especialmente en asociación a las TRA. Además, Se ha asociado a una incidencia tres veces mayor de hipertensión y preeclampsia en las gestaciones múltiples vs únicas en mujeres de más de 45 años, así como mayores tasas de desenlaces neonatales adversos como parto pretérmino, hipoglicemia e ingreso a UCIN.(75)

INFLUENCIA DE LA EDAD DEL OOCITO

La donación de oocitos es una técnica utilizada para lograr embarazos en cualquier edad, inclusive en etapa perimenopáusica

y menopausia (76). Sin embargo, este procedimiento se asocia a mayor incidencia de desórdenes hipertensivos, parto pretérmino y bajo peso al nacer. El riesgo de preeclampsia es inclusive 12 veces mayor para las gestantes en edad avanzada quienes tuvieron donación de oocitos (77).

IMPACTO DE EDAD PATERNA AVANZADA

El porcentaje de nacimientos de embarazos de padres de más de 40 años en Estados Unidos se ha duplicado desde la década de los 70s.(78) La edad paterna avanzada (más de 45 años) se ha asociado a efectos adversos en los desenlaces neonatales después de ajustar la edad materna. La edad paterna avanzada se ha asociado a óbitos, desórdenes musculoesqueléticos, hendiduras de paladar, retinoblastoma y alteraciones en el neurodesarrollo en el espectro de autismo y esquizofrenia; también se ha asociado con mayores tasas de diabetes gestacional y preeclampsia.(78) Se ha encontrado además, mayor asociación con enfermedades autosómicas dominantes como acondroplasia y síndrome de Marfan, que aparecen como resultado de mutaciones genéticas de novo. (58)

IMPACTO PSICOLÓGICO E IMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Se han descrito mayores tasas de depresión postparto en mujeres de más de 35 años, así como mayores niveles de estrés.(79) Sin embargo, las mujeres grávidas mayores adaptan más fácilmente su estilo de vida a los requerimientos de la paternidad, muestran mayores habilidades parentales y tienen mayor soporte social.(80)

Un estudio de Jaffe y col. (81) demostró que las tasas de mortalidad desde los 55 años eran mayores en mujeres nulíparas (9.2 por

1000) y disminuye linealmente en mujeres con paridad (81). El retraso del primer embarazo también es reconocido como un factor de riesgo para cáncer de mama (45). Mientras que otro grupo de investigadores de Taiwan mostraron que la paridad y la menor edad al momento del primer nacimiento da un efecto protector sobre el riesgo de muerte por cáncer cerebral, colon y falla renal crónica (82).

GESTIÓN DEL RIESGO

Mediante consejería preconcepcional se debe explicar a la paciente y su pareja los riesgos de una gestación a edad materna avanzada (45)

Se debe añadir suplementación con ácido fólico (74).

La paciente deberá ser llevada a una ecografía temprana para determinar el número de embriones de la gestación.

Realizar tamizaje de aneuploidías en el primer trimestre y confirmación con diagnóstico invasivo para defectos congénitos no cromosómicos y consejería respectiva. (65)

Realizar reducción del riesgo de desórdenes hipertensivos con el inicio temprano de ASA y cambios tempranos en el estilo de vida.(83)

Con el fin de disminuir la tasa de óbito, se debe inducir el nacimiento a las 39 semanas. (84)

Todo embarazo deberá tener seguimiento por equipo multidisciplinario, que incluye especialistas en medicina materno fetal, obstetricia, psicología, nutrición, genetista.

DISCUSIÓN

Tanto la adolescencia, como la etapa de 35 años y más, corresponden a los extremos de la vida reproductiva. Son periodos en que las gestaciones se consideran de alto riesgo. Los embarazos en adolescentes son el 11% de todos los nacimientos en el mundo y en mujeres de más de 35 años ascienden hasta más del 20% en países industrializados.

Conocer los riesgos a los que se enfrentan las gestantes en estos grupos etarios, permite anticipar el uso de medidas preventivas, tempranas, que desemboquen en la disminución de la tasa de morbilidad materna y perinatal.

Las complicaciones del embarazo y el parto son las principales causas de muerte en adolescentes, ya que su mortalidad materna es 50% mayor. Existe una asociación de los embarazos en adolescentes con mayores tasas de anemia materna, riesgo aumentado de parto pretérmino, mayores tasas de preeclampsia/eclampsia, síndrome de HELLP y restricción de crecimiento fetal.

Durante el trabajo de parto y parto hay riesgo aumentado de hemorragia obstétrica, sin un claro aumento en las distocias del parto.

El riesgo de óbito es mayor, así como peores desenlaces neonatales asociado particularmente con el parto pretérmino, como menores puntuaciones de Apgar, bajo peso al nacer y mortalidad intrahospitalaria.

Los embarazos en edad materna avanzada están asociados con mayores tasas de ectópicos, abortos espontáneos, aumento de 4 a 7 veces de anormalidades cromosómicas, Las tasas de diabetes gestacional y pregestacional son mayores, también de

preeclampsia y restricción de crecimiento fetal. Las tasas de abrupcio de placenta y de placenta previa son particularmente altas. H

Hay claro riesgo de hemorragia postparto, pero no mayor necesidad de cesárea. El parto pretérmino está aumentado en las gestantes añosas y así mismo su repercusión sobre los desenlaces neonatales, con un aumento también en las tasas de óbitos fetales.

El grupo de investigación de la Calle (85) realizó un estudio retrospectivo que incluyó 279 mujeres entre 13 y 19 años, lo que correspondió a una tasa de 0.9% de las gestaciones de su población. De estas pacientes, el 25.4% tuvieron complicaciones materno-obstétricas, siendo lo más frecuente la ruptura prematura de membranas. Las complicaciones de parto ocurrieron en 55.2%, siendo el desgarro vaginal la más prevalente, pero solo el 13.6% tuvieron nacimientos por vía cesárea. En este grupo no ocurrió preeclampsia.(85) Por otro lado, la revisión realizada por Frick en 2020 con respecto a edad materna avanzada y desenlaces adversos del embarazo, se reconoce la asociación un amplio rango de riesgos, siendo los más fuertes para aborto temprano y tardío y anormalidades cromosómicas; y una asociación presente pero más débil con óbito, restricción de crecimiento fetal, parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional y cesárea.(86)

La edad materna adolescente y avanzada tiene un claro impacto sobre los desenlaces maternos y neonatales. En el periodo de la adolescencia la inmadurez del aparato reproductor y los factores de riesgo psicosociales parecen constituir la base para peores desenlaces de la gestación.

BIBLIOGRAFIA

1. PAHO PAHO. Plan of Action for Women's, Children's, and Adolescents' Health 2018-2030 2018 [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49609>.
2. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. *BJOG*. 2014;121 Suppl 1:40-8.
3. Viegas O, Leong W, Ahmed S, Ratnam S. Obstetrical outcome with increasing maternal age. *Journal of biosocial science*. 1994;26(2):261-7.
4. Organization WH. Trends in maternal mortality: 1990-2015: estimates from WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: World Health Organization; 2015.
5. Mathews D. A randomized controlled trial of bed rest and sedation or normal activity and non-sedation in the management of non-albuminuric hypertension in late pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1977;84(2):108-14.
6. Wong SPW, Twynstra J, Gilliland JA, Cook JL, Seabrook JA. Risk Factors and Birth Outcomes Associated with Teenage Pregnancy: A Canadian Sample. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(2):153-9.
7. Orri M, Gunnell D, Richard-Devantoy S, Bolanis D, Boruff J, Turecki G, et al. In-utero and perinatal influences on suicide risk: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(6):477-92.
8. Naeye RL. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1983;61(2):210-6.

9. Kappeler EM. Adolescent health and teen pregnancy in the United States: a progress report. *Public Health Rep.* 2015;130(3):196-8.
10. Alejandro G, Fernando CL, Eugenia DC, Lubin G, Sandra G, Jesús OEd. Resumen Ejecutivo. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDS2015.
11. White L. A Holistic Approach to Adolescent Pregnancy Prevention. *Am J Public Health.* 2018;108(S1):S4.
12. Pacheco-Sánchez CI. [Pregnancy under fifteen: The motives and redefinition of life's course]. *Salud Publica Mex.* 2016;58(1):56-61.
13. Flores-Valencia ME, Nava-Chapa G, Arenas-Monreal L. [Adolescent pregnancy in Mexico: a public health issue]. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2017;19(3):374-8.
14. Kassa GM, Arowojolu AO, Odukogbe AA, Yalew AW. Prevalence and determinants of adolescent pregnancy in Africa: a systematic review and Meta-analysis. *Reprod Health.* 2018;15(1):195.
15. Rocca CH, Doherty I, Padian NS, Hubbard AE, Minnis AM. Pregnancy intentions and teenage pregnancy among Latinas: a mediation analysis. *Perspect Sex Reprod Health.* 2010;42(3):186-96.
16. United Nations Population Fund UNCsf, Pan American Health Organization PAHO. Accelerating progress toward the reduction of adolescent pregnancy in Latin America and the Caribbean 2017 [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34493>].
17. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(10).
18. Almuhlaifi M, Jamilah KA, Almutairi AF, Salam M. Relationship between early menarche, obesity, and disordered eating behaviors: a school-based cross-sectional survey in Northern Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:743-51.
19. Ksinan Jiskrova G, Vazsonyi AT. Multi-contextual influences on adolescent pregnancy and sexually transmitted infections in the United States. *Soc Sci Med.* 2019;224:28-36.
20. Chedraui P. Pregnancy among young adolescents: trends, risk factors and maternal-perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2008;36(3):256-9.
21. Paredes I, Hidalgo L, Chedraui P, Palma J, Eugenio J. Factors associated with inadequate prenatal care in Ecuadorian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88(2):168-72.
22. Trivedi SS, Pasrija S. Teenage pregnancies and their obstetric outcomes. *Trop Doct.* 2007;37(2):85-8.
23. Gibbs CM, Wendt A, Peters S, Hogue CJ. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26 Suppl 1:259-84.
24. Bakwa-Kanyinga F, Valério EG, Bosa VL, Alfama CO, Sperb M, Capp E, et al. Adolescent pregnancy: Maternal and fetal outcomes in patients with and without preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:96-100.
25. Gupta N, Kiran U, Bhal K. Teenage pregnancies: obstetric characteristics and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(2):165-71.
26. Kirbas A, Gulerman HC, Daglar K. Pregnancy in Adolescence: Is It an Obstetrical Risk? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(4):367-71.
27. Kawakita T, Wilson K, Grantz KL, Landy HJ, Huang CC, Gomez-Lobo V. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in

- Adolescent Pregnancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(2):130-6.
28. Torvie AJ, Callegari LS, Schiff MA, Debiec KE. Labor and delivery outcomes among young adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):95.e1-e8.
 29. Kaplanoglu M, Bülbül M, Konca C, Kaplanoglu D, Tabak MS, Ata B. Gynecologic age is an important risk factor for obstetric and perinatal outcomes in adolescent pregnancies. *Women Birth.* 2015;28(4):e119-23.
 30. Fayed AA, Wahabi H, Mamdouh H, Kotb R, Esmail S. Demographic profile and pregnancy outcomes of adolescents and older mothers in Saudi Arabia: analysis from Riyadh Mother (RAHMA) and Baby cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016501.
 31. Lao TT, Ho LF, Liu KL. Gestational diabetes mellitus in teenage pregnancy: a case-control study. *Diabet Med.* 1998;15(12):1036-8.
 32. Timofeev J, Reddy UM, Huang CC, Driggers RW, Landy HJ, Laughon SK. Obstetric complications, neonatal morbidity, and indications for cesarean delivery by maternal age. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1184-95.
 33. Penfield CA, Lahiff M, Pies C, Caughey AB. Adolescent Pregnancies in the United States: How Obstetric and Sociodemographic Factors Influence Risk of Cesarean Delivery. *Am J Perinatol.* 2017;34(2):123-9.
 34. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):342-9.
 35. Ogawa K, Matsushima S, Urayama KY, Kikuchi N, Nakamura N, Tanigaki S, et al. Association between adolescent pregnancy and adverse birth outcomes, a multicenter cross sectional Japanese study. *Sci Rep.* 2019;9(1):2365.
 36. Karataşlı V, Kanmaz AG, İnan AH, Budak A, Beyan E. Maternal and neonatal outcomes of adolescent pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(5):347-50.
 37. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Increased risks of neonatal and postneonatal mortality associated with teenage pregnancy had different explanations. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):688-94.
 38. Suwal A. Obstetric and perinatal outcome of teenage pregnancy. *J Nepal Health Res Counc.* 2012;10(1):52-6.
 39. Lipman EL, Georgiades K, Boyle MH. Young adult outcomes of children born to teen mothers: effects of being born during their teen or later years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(3):232-41.e4.
 40. Neal S, Matthews Z, Frost M, Fogstad H, Camacho AV, Laski L. Childbearing in adolescents aged 12-15 years in low resource countries: a neglected issue. New estimates from demographic and household surveys in 42 countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(9):1114-8.
 41. Alves JG, Cisneiros RM, Dutra LP, Pinto RA. Perinatal characteristics among early (10-14 years old) and late (15-19 years old) pregnant adolescents. *BMC Res Notes.* 2012;5:531.
 42. Soula O, Carles G, Largeaud M, El Guindi W, Montoya Y. [Pregnancy and delivery among adolescents under 15: a study of 181 cases in French Guiana]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2006;35(1):53-61.
 43. Akseer N, Keats EC, Thurairajah P, Cousens S, Bétran AP, Oaks BM, et al.

- Characteristics and birth outcomes of pregnant adolescents compared to older women: An analysis of individual level data from 140,000 mothers from 20 RCTs. *EClinicalMedicine*. 2022;45.
44. Lambonmung A, Acheampong CA, Langkulsen U. The effects of pregnancy: a systematic review of adolescent pregnancy in Ghana, Liberia, and Nigeria. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;20(1):605.
 45. Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021;70:2-9.
 46. Osmundson SS, Gould JB, Butwick AJ, Yeaton-Massey A, El-Sayed YY. Labor outcome at extremely advanced maternal age. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(3):362. e1-. e7.
 47. Bhasin S, Kerr C, Oktay K, Racowsky C. The implications of reproductive aging for the health, vitality, and economic welfare of human societies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(9):3821-5.
 48. Heazell AE, Newman L, Lean SC, Jones RL. Pregnancy outcome in mothers over the age of 35. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2018;30(6):337-43.
 49. Grotegut CA, Chisholm CA, Johnson LN, Brown HL, Heine RP, James AH. Medical and obstetric complications among pregnant women aged 45 and older. *PLoS One*. 2014;9(4):e96237.
 50. No CO. Female age-related fertility decline. *Fertility and Sterility*. 2014;101(3):633-4.
 51. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976–1993. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1997;76(4):345-9.
 52. Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertility and sterility*. 1994;61(3):411-22.
 53. Dixit PV, Mehendale MA. Study of pregnancy outcome in elderly gravida. *International journal of reproduction, contraception, Obstetrics and gynecology*. 2017;6(12):5384-9.
 54. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Human genetics*. 1985;70(1):11-7.
 55. Zhang X-H, Qiu L-Q, Ye Y-H, Xu J. Chromosomal abnormalities: subgroup analysis by maternal age and perinatal features in zhejiang province of China, 2011–2015. *Italian journal of pediatrics*. 2017;43(1):1-6.
 56. Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Annerén G. Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(11):1103-7.
 57. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *Jama*. 1983;249(15):2034-8.
 58. Waldenström U, Aasheim V, Nilsen ABV, Rasmussen S, Pettersson HJ, Shytt E. Adverse pregnancy outcomes related to advanced maternal age compared with smoking and being overweight. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(1):104-12.
 59. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology—United States, 1997–2007. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012;94(12):1010-8.
 60. Sheen J-J, Wright JD, Goffman D, Kern-

- Goldberger AR, Booker W, Siddiq Z, et al. Maternal age and risk for adverse outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(4):390. e1-e15.
- 61.Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertility and sterility*. 2015;103(5):1136-43.
- 62.Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. 2009.
- 63.Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):558. e1-e7.
- 64.Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *American journal of perinatology*. 2006;23(05):325-8.
- 65.Leader J, Bajwa A, Lanes A, Hua X, White RR, Rybak N, et al. The effect of very advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes: a systematic review. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2018;40(9):1208-18.
- 66.Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(1):210-4.
- 67.Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews T. Births: final data for 2015. 2017.
- 68.Roberts CL, Algert CS, Carnegie M, Peat B. Operative delivery during labour: trends and predictive factors. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2002;16(2):115-23.
- 69.Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):1-7.
- 70.Radoń-Pokracka M, Adrianowicz B, Płonka M, Danił P, Nowak M, Huras H. Evaluation of pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019;7(12):1951.
- 71.Saccone G, Gragnano E, Ilardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;159(1):43-55.
- 72.Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome: a population-based study. *Jama*. 1992;268(7):886-90.
- 73.Reddy UM, Ko C-W, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):764-70.
- 74.Fitzpatrick K, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(7):1097-106.
- 75.Avnon T, Ovental A, Many A. Twin versus singleton pregnancy in women $\geq$ 45 years of age: comparison of maternal and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(2):201-6.
- 76.Lindheim SR, Klock SC. Oocyte donation: lessons from the past, directions for the future. *Fertility and*

- Sterility. 2018;110(6):979-80.
77. Dior UP, Laufer N, Chill HH, Granovsky-Grisaru S, Yagel S, Yaffe H, et al. Increased incidence of preeclampsia in mothers of advanced age conceiving by oocyte donation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018;297(5):1293-9.
 78. Khandwala YS, Baker VL, Shaw GM, Stevenson DK, Lu Y, Eisenberg ML. Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study. *bmj*. 2018;363.
 79. Mori E, Maehara K, Iwata H, Sakajo A, Tsuchiya M, Ozawa H, et al. Comparing older and younger Japanese primiparae: Fatigue, depression and biomarkers of stress. *International Journal of Nursing Practice*. 2015;21:10-20.
 80. Ferber A, Minior VK, Bornstein E, Divon MY. Fetal "nonreassuring status" is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1427-9.
 81. Jaffe D, Kogan L, Manor O, Gielchinsky Y, Dior U, Laufer N. Influence of late-age births on maternal longevity. *Annals of epidemiology*. 2015;25(6):387-91.
 82. Chiu H-F, Chen C-C, Tsai S-S, Ho S-C, Yang C-Y. Parity, age at first birth, and risk of death from brain cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Public Health*. 2012;12(1):1-6.
 83. Gynecologists ACoOa. Low-dose aspirin use during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 743. *Obstet Gynecol*. 2018;132:e44-e52.
 84. Walker KF, Thornton JG. Timing and mode of delivery with advancing maternal age. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021;70:101-11.
 85. De la Calle M, Barthá JL, Lopez CM, Turiel M, Martinez N, Arribas SM, et al. Younger Age in Adolescent Pregnancies Is Associated with Higher Risk of Adverse Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(16):8514.
 86. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021;70:92-100.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Saulo Molina Giraldo
 saulo.molina@urosario.edu.co
 Dra. Natalia Torres Valencia
 natas_055@hotmail.com
 Bogotá. Colombia



ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO. ¿ES POSIBLE EL MANEJO AMBULATORIO?

PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES. IS OUTPATIENT MANAGEMENT POSSIBLE?

Dra. María del Mar Molina Hita
Dra. Judit Serón Navas

Dra. Susana Ruiz Durán
Dr. Alberto Puertas Prieto.

Fecha de recepción: enero 12, 2025
Fecha de aceptación: febrero 15, 2025

Cómo citar este artículo:

Molina Hita M.M., Serón Navas J., Ruiz Duran S., Puertas Prieto A. Rotura prematura de membranas pretermino ¿Es posible el manejo ambulatorio? *Rev Latin Perinat.* (2025) 28 (1) 81-102

RESUMEN

La rotura prematura de membranas pretérmino se refiere a la rotura espontánea de las membranas amnióticas, antes del inicio del trabajo de parto y por debajo de las 37 semanas de gestación. La actitud tradicional ha sido el ingreso hospitalario hasta el parto. La posibilidad de reducir costos y la mayor comodidad para las pacientes que ofrece el manejo ambulatorio ha hecho que se plantee esta actitud sin comprometer la seguridad del embarazo. El manejo ambulatorio es posible sin aumentar las complicaciones, ni empeorar los resultados maternos ni perinatales, encontrando prolongación del periodo de latencia hasta el parto, mayor edad gestacional y mayor peso al nacimiento, además de ahorro considerable de los costos. Por ello, las principales guías y algunos protocolos hospitalarios contemplan este manejo ambulatorio como posible y beneficioso en casos seleccionados.

PALABRAS CLAVE: Rotura prematura de membranas. Resultados perinatales. Líquido amniótico. Prematurez. Edad gestacional.

ABSTRACT

Preterm premature rupture of membranes refers to the spontaneous rupture of the amniotic membranes before the onset of labor and before 37 weeks of gestation. The traditional approach has been hospital admission until delivery. The potential for cost savings and the greater convenience offered by outpatient management have led to this approach being considered without compromising pregnancy safety. Outpatient management is possible without increasing complications or worsening maternal or perinatal outcomes. It has been found to prolong the latency period until delivery, increase gestational age, and increase birth weight, in addition to considerable cost savings. Therefore, the main guidelines and some hospital protocols consider this outpatient management as possible and beneficial in selected cases.

KEY WORDS: Premature rupture of membranes. Perinatal outcomes. Amniotic fluid. Prematurity. Gestational age.

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (PPROM sus siglas en inglés) se define como la rotura espontánea de membranas antes del inicio del trabajo de parto y antes de las 37 semanas de gestación (SG). Aunque los datos varían según los estudios, se sabe que es la causa del 33% de todos los partos prematuros, y complica el 3% de todos los embarazos. El parto prematuro es la principal causa de morbilidad perinatal asociada con la PPRM. Los factores de riesgo asociados a este evento incluyen: sangrado en el 2º-3º trimestre, cérvix corto, índice de masa corporal (IMC) bajo, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, drogadicción, entre otros.

Las decisiones del tratamiento frente a esta complicación del embarazo dependen de la edad gestacional en ese momento y la evaluación de los riesgos del parto, con las implicaciones que la prematuridad conlleva (síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, sepsis, enterocolitis necrotizante), frente a los riesgos del tratamiento del embarazo cuando se permite un manejo expectante hasta una edad gestacional posterior (desprendimiento prematuro de placenta, prolapso de cordón, infección intrauterina). Dependiendo de la edad gestacional, la corioamnionitis se observa tras la PPRM en el 15-30% de los casos, prolapso de cordón umbilical en el 2% (1,2) desprendimiento prematuro de placenta en el 4-12%, e infecciones postparto en el 15-20% (3,4). Se sabe que en el 50% de las pacientes con PPRM se desencadenará el parto dentro de la semana posterior a la rotura y hasta el 75% parirán a los 15 días de la rotura. Las cifras varían dependiendo de la edad gestacional a la que se produzca la rotura, de modo que la latencia (periodo desde la rotura hasta el parto) está

inversamente correlacionada con la edad gestacional en el momento de la rotura. Depende también de la cantidad de líquido amniótico (LA), el grado de dilatación cervical y el acortamiento de cérvix. Se sabe que el manejo expectante de la PPRM mejora la supervivencia neonatal en un 2% por cada día adicional de permanencia intraútero(5). La edad gestacional al nacimiento es el principal determinante de la supervivencia del recién nacido prematuro, de ahí el beneficio de extender el periodo de latencia lo máximo posible.

Ante una rotura prematura de membranas tenemos que sopesar cuáles son los riesgos y beneficios de mantener el embarazo y no desencadenar el parto. La complicación materna más frecuente es la infección intraamniótica, mientras que entre los riesgos para el feto prematuro, el síndrome de distrés respiratorio es la complicación más frecuente. El periodo de latencia cuando es prologado se asocia a mayor riesgo de corioamnionitis, desprendimiento de placenta y deterioro neurológico (6). Estos riesgos disminuyen con el aumento de la edad gestacional al nacimiento (7,8).

OBJETIVOS

Determinar cómo ha de ser la actuación ante una rotura prematura de membranas pretérmino.

Definir los criterios de inclusión para definir las pacientes candidatas al manejo ambulatorio de la rotura prematura de membranas.

Establecer el período de latencia óptimo entre la rotura prematura de membranas y el parto.

Proporcionar guías y recomendaciones sobre la atención ambulatoria de la rotura prematura de membranas.

DISCUSIÓN

¿CÓMO HA DE SER LA ACTUACIÓN ANTE UNA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO?

La mayoría de las guías y protocolos se centran en la edad gestacional desde la viabilidad fetal (23-24 semanas) y las 34-35 semanas. La evidencia nos dice que en estas semanas gestacionales, los riesgos asociados a la prematuridad son mayores que los riesgos de mantener una actitud expectante siempre y cuando se haya descartado pérdida del bienestar fetal, trabajo de parto, riesgo de corioamnionitis y no existan contraindicaciones para prolongar el embarazo(9). El consenso según la revisión Cochrane de 2017(3) y las guías actuales(11-14) es actitud expectante.

La actitud expectante se puede mantener con hospitalización de la paciente hasta la consecución del parto, o bien tratamiento ambulatorio/domiciliario hasta que se desencadene el parto o se alcance la semana 34-35, o incluso la semana 37, induciéndose el parto antes de la semana 37(15-18).

Hasta ahora el manejo tradicional ha sido el manejo expectante con ingreso hospitalario convencional y así lo respaldan la mayoría de guías y protocolos. Las razones del ingreso hospitalario son: evaluar el alcance de esta patología, vigilar el deterioro clínico y proporcionar unos cuidados que no estarían disponibles fuera del hospital. El tratamiento inicial se basa en evaluar factores como la estabilidad de la presentación fetal, la edad gestacional, la presencia o ausencia de infección materno-fetal, el riesgo de desprendimiento de placenta o de prolapso de cordón, la presencia o ausencia de trabajo de parto, el estado cervical y el patrón de la frecuencia cardíaca fetal mediante cardiotocografía.

Cada vez más la presión de los costes, la creciente carga de trabajo de los servicios de obstetricia por el aumento de los embarazos de riesgo(19) y el reconocimiento de las preferencias de las pacientes en su atención hace que proliferen las unidades prenatales de día sustentadas en el supuesto de que muchas de las actuaciones de un ingreso hospitalario se pueden llevar a cabo de manera ambulatoria sin mermar la seguridad de la madre ni del feto. Incluso la propia implicación cada vez más creciente de las pacientes en sus procesos de embarazo y parto hace que se planteen tratamientos domiciliarios bajo unos estrictos criterios de inclusión. La cuestión es si el tratamiento ambulatorio está justificado sin poner en peligro la seguridad de la madre ni del feto. Los principales argumentos en contra del tratamiento domiciliario son el riesgo de corioamnionitis, el parto inesperado fuera del hospital y el empeoramiento de los resultados perinatales al estar alejado de una atención emergente en caso de parto o complicación obstétrica(20,21). Por ello, hay que tener en cuenta la probabilidad de parto en los siguientes días a la rotura de membranas. Esto determinará el número de días que inicialmente la paciente deberá permanecer hospitalizada aunque luego posteriormente se plantee un seguimiento ambulatorio. Por otro lado, las ventajas del tratamiento ambulatorio son mayor comodidad para la paciente y sus familiares, así como una reducción de los costes(22). Dependiendo de los estudios, se estima que la atención domiciliaria permitiría un ahorro de entre 3.000 y 5.000 dólares por paciente(23).

Inicialmente y tras la confirmación de la rotura prematura de membranas, el manejo inicial según la guía francesa de 2018(14) incluye ingreso hospitalario a todas las pacientes para: determinar la edad

gestacional por ecografía, la presentación fetal, el bienestar fetal con monitorización y ecografía; realizar cultivo vaginal y endocervical; y descartar desprendimiento de placenta e infección intraamniótica. Para ello, al ingreso se realizará hemograma completo con PCR y exudado vaginal (acuerdo profesional), ecografía para valorar la presentación fetal, localizar la placenta, estimar el peso fetal y el volumen de líquido amniótico (acuerdo profesional); se administrará el ciclo prenatal con corticoides por debajo de las 34 semanas, dado que reducen la morbilidad del prematuro (grado A); y se administrarán antibióticos profilácticos. La pauta antibiótica no está consensuada pero sí la duración de 7 días, siendo la administración según protocolo o bien las primeras 48 horas vía intravenosa para luego pasar a vía oral, o bien vía intravenosa la semana (Grado A). Asimismo, se administrará sulfato de magnesio si menos de 32 semanas para neuroprotección fetal (grado A). Por el contrario, no se indicará tocólisis inicial (grado C) y no se impondrá reposo estricto en cama (acuerdo profesional).

Posteriormente nos plantearemos cuánto tiempo es necesario tener hospitalizada a todas las pacientes para luego poder optar a tratamiento ambulatorio. Los datos de los estudios sugieren desde 2 a 7 días de ingreso. Tampoco existe consenso en cuanto a qué pacientes serían las candidatas a poder optar por un tratamiento ambulatorio dado que los criterios de inclusión no están claramente establecidos.

ENSAYOS CLÍNICOS CON EVIDENCIA CIENTÍFICA

Solo hay dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparen las pacientes hospitalizadas con las manejadas de manera ambulatoria. El de Carlan y

col. (24) incluye 67 pacientes en total con PPROM que no habían parido a las 72 horas de la rotura de membranas y establece como criterios de inclusión: embarazos únicos en presentación cefálica, con columna máxima vertical de líquido amniótico de al menos 2 cm, sin evidencia clínica de infección amniótica, con dilatación cervical menor de 4 cm y residencia local. Antes de la randomización todas se sometieron a una toma de cultivo endocervical y vaginal, y antibioterapia (ampicilina o cefazolina) hasta obtener resultado del cultivo. Si el resultado era negativo se cesaba el tratamiento. También recibían corticoides para maduración pulmonar fetal y ecografía con opción a amniocentesis. Tras 72 horas se randomizaban y ambos grupos (hospitalizadas y ambulatorias) tenían la misma vigilancia (estancia en cama, pulso y temperatura cada 6 horas, movimientos fetales y registros cardiotocográficos diarios, análisis bisemanales y ecografía semanal). Ambos grupos finalizaban el embarazo en la semana 37 si no había antes datos en contra. De las 349 pacientes posibles solo 67 (18%) cumplieron los criterios de inclusión. Ambos grupos tuvieron periodo de latencia, edad gestacional al parto y resultados perinatales similares. No hubo diferencias en la morbilidad neonatal ni en días de ingreso hospitalario neonatal. Las pacientes ambulatorias tuvieron menos días de ingreso y menores costos. A pesar de ello, no apoyan el uso rutinario del tratamiento domiciliario sin el uso individualizado en una proporción muy pequeña de pacientes (solo el 18% de la PPROM de su estudio) con criterios de selección. En estas pacientes el tratamiento en casa parece seguro y ofrece ventajas de más corta estancia y menores costos. El estudio posterior de Ryan y col.(25) utiliza los mismos criterios de inclusión de Carlan y encuentra los mismos resultados. En este

caso, solo el 11% de las pacientes cumplían criterios. No obstante, se trata de un estudio que está publicado solo a modo de resumen por lo que no proporcionó información suficiente para evaluar resultados relevantes.

Los criterios de inclusión de Carlan se revisaron posteriormente en un estudio retrospectivo publicado en 2008(20). Utiliza los mismos criterios de inclusión y los mismos controles de seguimiento, y calcula el periodo de latencia hasta el parto y el periodo de latencia entre el ingreso y el parto, y entre el evento centinela y el parto, definiendo arbitrariamente un retraso de 2 horas entre el evento centinela y el parto para determinar si los resultados podían verse afectados por el manejo domiciliario o en el hospital. Dos horas se consideró razonable como tiempo entre el reconocimiento del evento centinela o problema, llegar hasta el hospital, ser evaluado e indicar el parto. Se consideraron eventos centinela el prolapso de cordón, el desprendimiento prematuro de placenta, el parto precipitado y la malposición fetal. Sólo el 23% cumplían criterios de inclusión, lo que supuso 65 pacientes (32/33). De ellas, el 18% parieron antes de las 2 horas y tuvieron más riesgo de cesárea, APGAR bajo, prematuridad severa y bajo peso, por lo que desaconsejan el tratamiento ambulatorio. Los resultados de los dos ECA publicados hasta la fecha se analizaron en el metaanálisis de la revisión Cochrane de 2014(26) que incluye a 116 pacientes y compara atención domiciliaria versus hospitalaria para la PPRM. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a resultados de morbilidad neonatal, edad gestacional al parto, peso al nacer, corioamnionitis y periodo de latencia. Los resultados maternos también eran similares, aunque las pacientes hospitalizadas tenían un riesgo mayor de parto por cesárea. Las

mujeres en atención domiciliaria pasaron un promedio de 10 días menos hospitalizadas, lo que supuso una reducción de los costos y estaban más satisfechas con esta asistencia. Sin embargo, al ser estudios con una muestra reducida, los autores concluyen que no tienen poder estadístico suficiente para detectar diferencias entre los grupos por lo que no pueden establecer la seguridad del tratamiento ambulatorio y se necesitarían ECA más amplios.

Posteriormente, se publicó un ECA en 2004 en Australia por Deborah Turnbull y col.(27) que evalúa los efectos clínicos, psicosociales y económicos de la atención diurna para 3 complicaciones del embarazo, entre ellos la PPRM de gestaciones de 28 semanas en adelante donde el parto no era inminente, no había signos de infección, vivían a menos de 40 minutos del hospital y llevaban ingresadas menos de 7 días. Las unidades de atención diurna incluían una zona con sillones y camas para evaluación asistidas por matronas y supervisadas por obstetras, donde las familias podían estar todo el día. Los datos de satisfacción se recogieron mediante cuestionarios de autoinforme. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados maternos o perinatales. La estancia prenatal fue más corta y la satisfacción general fue mejor en el grupo no hospitalizado. La estancia global también fue más corta aunque no hubo diferencias en los costes.

Recientemente se han publicado los resultados del ECA multicéntrico “HoTel”(28) llevado a cabo en 6 hospitales de Países Bajos donde se compara la atención hospitalaria con la telemonitorización en embarazos de alto riesgo que requieren monitorización diaria. No es un estudio centrado exclusivamente en el manejo de

la PPROM, sino que entre los criterios de inclusión se recogen diferentes patologías: preeclampsia, CIR, anomalía fetal, PPROM sin contracciones y presentaciones cefálicas y podálicas, movimientos fetales reducidos o antecedentes de muerte fetal. Debían ser gestaciones de más de 26 semanas, únicas, con domicilio a menos de 30 minutos del hospital.

Previamente a éste, se realizó otro estudio piloto para comprobar la viabilidad y aceptación de la telemonitorización durante el embarazo. Las pacientes hospitalizadas expresaron la ansiedad, el aburrimiento y la preocupación por la privacidad en la sala. Su vida familiar se vio perturbada debido a los frecuentes viajes de sus parejas y a las preocupaciones por sus otros hijos. Las pacientes del grupo de telemonitorización domiciliaria, en cambio, informaron que el uso de los dispositivos de monitorización fue sencillo después de las instrucciones, del alivio al dormir en casa, de la mejor alimentación, de ver a sus parejas y a sus primeros hijos con más frecuencia y de una buena sensación de seguridad con el seguimiento en el hogar y las visitas cara a cara semanales.

El objetivo del estudio “HoTel” fue evaluar la seguridad, la eficacia clínica, la satisfacción de las pacientes y los costos de la telemonitorización domiciliaria frente a la atención hospitalaria en embarazos complicados. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a ingreso hospitalario o telemonitorización en (1:1), estratificadas para los seis diagnósticos de inclusión y los seis centros de inclusión. Utilizando un dispositivo de monitorización automatizada de la presión arterial validado (*Microlife WatchBP*) y un sistema cardiotocográfico portátil e inalámbrico (*Sense4Baby*), una estrategia

de telemonitorización podría sustituir los ingresos hospitalarios que requieren este tipo de monitorización. Las participantes asignadas al azar a la telemonitorización recibieron capacitación presencial. Las mediciones, registradas por las mujeres embarazadas en casa, se guardan en la tablet incluida en un perfil personal. Cuando se les asignó la telemonitorización, las participantes regresaron a casa con dispositivos para cardiotocografía y medición de la presión arterial, y tuvieron contacto diario telefónico con el hospital. Cuando fueron asignadas a la admisión hospitalaria, las participantes recibieron la atención habitual en la sala hasta el período posparto. Cada participante recibió un plan de tratamiento individual, incluida la monitorización fetal diaria mediante cardiotocografía y, si era necesario, mediciones de la presión arterial y la temperatura materna. Acudieron a la consulta externa al menos una vez por semana y, cuando estaba indicado, se realizaron evaluaciones ecográficas y análisis de sangre u orina. El resultado primario fue una combinación de resultados perinatales adversos evaluados después del parto (incluida la mortalidad); una puntuación de Apgar inferior a 7 después de 5 minutos o un pH de arteria umbilical al nacer inferior a 7,05; morbilidad materna; ingreso del recién nacido a la unidad de cuidados intensivos neonatales; y la tasa de cesárea. La satisfacción de la paciente y la preferencia de atención se evaluaron mediante cuestionarios validados.

El estudio incluyó 200 mujeres asignadas aleatoriamente: 100 al grupo de telemonitorización y 100 al grupo de ingreso hospitalario. El resultado primario compuesto ocurrió en 31 (31%) de 100 participantes en el grupo de telemonitorización y 40 (40%) de 100 participantes en el grupo de ingreso hospitalario. Las cesáreas durante

el trabajo de parto (14% en el grupo de telemonitorización y 15% en el grupo de ingreso hospitalario) y los ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales (18% en el grupo de telemonitorización y 20% en el grupo de ingreso hospitalario). La diferencia de riesgo ajustada en el resultado primario entre ambos grupos fue 10,3% (IC del 95%: -22,4 a 2,2) menor para la telemonitorización. Los costes totales medios por participante en el grupo de intervención fueron de 18.691 € frente a 26.084 € en el grupo de control. La telemonitorización pareció reducir los costes prenatales en un precio medio de 2.774 euros. Esta diferencia se debió principalmente a menos días de admisión prenatal y no se vio muy afectada por los costos de telemonitorización.

Este ensayo aleatorio es el primero en sugerir que la telemonitorización domiciliar de embarazos complicados que requieren vigilancia diaria podría ser tan segura como la admisión hospitalaria, y se asocia con una mayor satisfacción de las pacientes y menores costos. La diferencia de riesgo ajustada en el resultado primario entre ambos grupos favoreció la telemonitorización. Además, no hubo diferencias significativas entre los grupos para todos los resultados secundarios maternos y fetales individuales. Se encontraron puntuaciones similares para el bienestar físico y mental entre los grupos. Los participantes del grupo de telemonitorización obtuvieron puntuaciones significativamente más altas. Se calculó una reducción media del coste relativo del 18% por paciente para la estrategia de telemonitorización, debido principalmente a una reducción de los días de ingreso prenatal.

El resto de lo publicado son todo estudios retrospectivos con lo que la evidencia disponible hasta la fecha es limitada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA MANEJO AMBULATORIO

No existe consenso al respecto. El estudio australiano de Beckmann de 2012(29) incluye 144 pacientes con PPROM antes de las 34 semanas (53 tratadas en casa y 91 en el hospital). Todas las pacientes habían sido ingresadas en las primeras 72 horas tras la rotura de membranas, durante las cuales se les había administrado nifedipino oral mientras se administraban corticoides para maduración pulmonar y antibióticos profilácticos, todo ello en ausencia de contracciones, sangrado o infección. Se incluyeron embarazos múltiples y presentaciones podálicas. La atención en casa consistía en observación de síntomas, palpación abdominal, constantes y valoración de la frecuencia cardíaca fetal 2 veces a la semana, y semanalmente hemograma con PCR y ecografía para determinación del líquido amniótico. La atención en hospital consistía en valoración de síntomas, palpación abdominal, constantes y frecuencia cardíaca fetal diaria; hemograma con PCR 2 veces en semana y ecografía cada 15 días. Los resultados de morbilidad materna y perinatal fueron similares, pero sí difirieron a favor del grupo ambulatorio, con un periodo de latencia hasta el parto más largo, mayor edad gestacional y peso al nacimiento, y menor duración de la estancia en UCI neonatal.

El estudio de cohortes retrospectivo de Catt y col. en 2016(30) evaluó la seguridad del manejo ambulatorio en 133 pacientes ambulatorias frente a 122 hospitalizadas, todas con PPROM entre 20 y 34 semanas, y con periodo de latencia de al menos 7 días. Incluía también presentaciones podálicas. Todas recibían antibióticos y corticoides. Los criterios para el manejo ambulatorio eran: ausencia de fiebre y trabajo de parto, sin sangrado, frecuencia cardíaca fetal normal,

menos de 4 cm de dilatación y columna de líquido amniótico mayor de 2 cm. La mediana del periodo de latencia fue significativamente mayor en pacientes ambulatorios (18 días frente a 11 días). Las tasas de mortalidad fetal y neonatal fueron similares. La mediana de las puntuaciones de APGAR fue ligeramente más alta en el grupo ambulatorio. La edad gestacional al momento del parto y el peso al nacer fue mayor en el grupo ambulatorio. En general, los resultados maternos y neonatales fueron similares (corioamnionitis, prolapso de cordón y desprendimiento de placenta). El 22% de las pacientes ambulatorias requirieron reingreso. A diferencia del estudio de Beckman, Catt considera que las presentaciones podálicas pueden no ser apropiadas para el manejo ambulatorio.

El estudio canadiense de Palmer y col. de 2017(31) también de cohortes retrospectivo, incluye pacientes con PPRM entre 23 y 34 semanas que habían estado estables durante al menos 72 horas en el hospital. Establece 87 controles ambulatorios y 89 hospitalarios en gestaciones gemelares y presentaciones de nalgas. Todos recibieron corticoides y antibióticos. Como criterios de inclusión consideró para el manejo ambulatorio que debían tener registro cardiotocográfico tranquilizador, ausencia de dilatación cervical, trabajo de parto, sangrado o corioamnionitis, y residir a menos de 30 minutos del hospital. Se les enseñó a realizar autoevaluaciones de temperatura, pulso, observación del flujo vaginal y recuento de movimientos fetales y contracciones dos veces al día. Personal de enfermería realizó visitas diarias domiciliarias revisando la autoevaluación y realizando examen físico de pulso y palpación abdominal. Realizaban cardiotocografía 3 veces por semana. No hubo diferencias en la morbilidad materna (incluyendo la corioamnionitis)

y la perinatal. La latencia al nacimiento aumentó, los recién nacidos tuvieron mayor peso al nacer y menos días de ingreso en UCI, y la duración de la estancia hospitalaria disminuyó de manera significativa en el grupo ambulatorio.

Como vemos, los criterios de inclusión varían según los estudios. Huret y col. (32) trataron de ser más restrictivos. Sus pacientes debían cumplir 12 criterios para ser manejadas de manera ambulatoria. Incluyeron gestaciones con PPRM de menos de 37 semanas que habían sido hospitalizadas al menos 5 días. Compara el manejo ambulatorio frente al hospitalario. De las 220 posibles, solo 44 pacientes no habían parido tras 5 días de ingreso (20%), y de estas solo 9 recibieron atención ambulatoria. Los criterios de inclusión eran: condiciones socioeconómicas favorables, posibilidad de control en domicilio, buen conocimiento de su patología, vivir a menos de 30 minutos del hospital, ecografía semanal para valorar líquido amniótico, buena vitalidad fetal, presentación cefálica, ausencia de contracciones, cérvix largo, PCR < 10mg/dl y leucocitos < 15.000/mm³. Al ingreso se les hacía hemograma, sedimento urinario, PCR, control de la FCF y antibioterapia. Los controles hospitalarios y ambulatorios son similares a los del estudio de Beckmann. A las 37 semanas, si el cérvix era favorable se inducían y si no, se esperaba hasta la semana 38. No hubo diferencias en las complicaciones maternas ni perinatales. Las pacientes ambulatorias ahorraron 61 días de hospitalización, parieron más tarde y la estancia media hospitalaria de sus recién nacidos fue menor. En PPRM de más de 34 semanas, el manejo expectante podía reducir las complicaciones asociadas a la prematuridad sin aumentar el riesgo de infección.

El estudio de cohortes retrospectivo de Garabedian y col. de 2016(33) utilizó criterios de inclusión menos restrictivos. Ni la presentación fetal ni la cantidad de líquido amniótico fueron criterios de exclusión. Se centra en gestaciones con PPRM entre 24 y 35 semanas con 32 pacientes tratadas en domicilio y 24 en el hospital; con embarazos únicos y estabilidad clínica al 7º día de la rotura, ausencia de corioamnionitis, menos de 3 cm de dilatación cervical y residencia a menos de 30 minutos del hospital. Al ingreso se estimaba el peso fetal y se medía el líquido amniótico y el cérvix si había contracciones, se administraban 2 dosis de corticoides, antibióticos profilácticos durante 7 días, y se realizaba sedimento y cultivo vaginal. Tras 7 días y estabilidad clínica y analítica, el seguimiento en casa consistía en visitas de la matrona 2 veces por semana y ecografía cada 15 días. Si la paciente permanecía hospitalizada, se medían diariamente constantes y frecuencia cardíaca fetal, se realizaba hemograma con PCR bisemanal, y sedimento y cultivo vaginal semanal. El parto se indujo entre la semana 35 y 36. Las tasas de corioamnionitis fueron similares. En el grupo ambulatorio de manera significativa: recibieron menos ciclos de antibióticos, la estancia hospitalaria fue más corta (9 días vs 16 días) y dieron a luz más tarde (34 SG vs 31,8 SG). El periodo de latencia fue mayor, el peso al nacer también y tuvieron menos días de ingreso en UCI neonatal por lo que el tratamiento ambulatorio en este caso con criterios menos restrictivos que los de Huret 32 parece ser una opción razonable aunque el número limitado de casos en los grupos no permitió resaltar las diferencias en las complicaciones graves y raras.

Hemos visto que no existe consenso respecto de los criterios de inclusión para optar a manejo ambulatorio, de ahí que

el estudio español de María Goya y col. (34) tratara de determinar los factores de riesgo de parto inminente e infección en la PPRM por debajo de 34 semanas (todas pacientes hospitalizadas hasta el parto) y así determinar qué pacientes cumplen con criterios de manejo ambulatorio. Concluyen que los factores protectores en el momento del diagnóstico de la rotura de bolsa son: líquido amniótico normal, cérvix > 25 mm y cultivos negativos. La edad gestacional al momento del parto fue mayor en estas pacientes y cuando se combinaban los 3 factores protectores, había una diferencia de 8 semanas.

Dussaux y col.(35) en su estudio multicéntrico llevado a cabo en 3 centros de atención terciaria en Francia, reunió a 90 pacientes ambulatorias y 324 hospitalizadas, todas con PPRM de 24-34 SG ingresadas durante 72 horas tras la rotura de membranas. La atención ambulatoria consistió en examen diario por una matrona de síntomas, palpación abdominal, frecuencia cardíaca fetal y hemograma con PCR, sedimento de orina y cultivo vaginal una o dos veces por semana. Similares controles eran los hospitalarios. Todas tuvieron ecografía semanal para valorar vitalidad fetal y líquido amniótico. El parto se indujo en la semana 36 y 37. No hubo diferencias en las complicaciones obstétricas ni en la morbilidad perinatal, pero Las pacientes ambulatorias tuvieron menor edad gestacional en el momento de la rotura de membranas y cérvix más largo al ingreso. La edad gestacional en el momento del parto fue mayor en las pacientes ambulatorias. Los recién nacidos de las pacientes ambulatorias tuvieron mayor peso al nacer y menos días de ingreso en la UCI. De nuevo, las limitaciones es que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo y que las pacientes de atención

ambulatoria son las de buen pronóstico obstétrico dado que tienen que cumplir criterios estrictos que eviten las posibles complicaciones de la PPRM.

Entonces, ¿cuáles son los factores predictivos de complicación durante el manejo ambulatorio? Este fue el objetivo del estudio de Petit, también de cohortes retrospectivo(36). Se incluyeron 187 pacientes con PPRM entre 24-35 semanas. Todas fueron tratadas de manera ambulatoria tras 5-7 días de ingreso, habiendo recibido 2 dosis de corticoides y 7 días de antibióticos. Los criterios de inclusión fueron: embarazo único con estabilidad clínica (tras 5 días de bolsa rota, ausencia de corioamnionitis, menos de 3 cm de dilatación), vivir a menos de 30 minutos del hospital, ausencia de barrera lingüística y comprensión adecuada del proceso. La presentación fetal y el líquido amniótico no influyeron como criterios de inclusión. En casa realizaban actividades normales sin reposo en cama. Los controles ambulatorios se llevaron a cabo 3 veces a la semana e incluían revisión de la matrona de síntomas y frecuencia cardíaca fetal; 2 veces a la semana hemograma con PCR; y semanalmente exudado vaginal y sedimento de orina. Cada 15 días se realizó ecografía para evaluar el crecimiento fetal y la cantidad de líquido amniótico. El parto se indujo en la semana 36. Se definieron 2 grupos, con complicación y sin ella. El 93,6% no tuvieron complicaciones, definidas estas como muerte fetal, desprendimiento de placenta, prolapso de cordón, parto extrahospitalario o muerte neonatal. La tasa de complicaciones fue del 6,4%. La membrana se había roto antes en el grupo de complicaciones (22 SG frente a 28 SG). Esta diferencia fue significativa. También había más presentaciones no cefálicas y oligoamnios. La enfermedad de membrana hialina y la hipertensión pulmonar

fue más frecuente. Al evaluar los 3 criterios desfavorables (inicio de PPRM antes de 26 SG, oligoamnios y presentación no cefálica), cada uno de manera individual aumentaba significativamente el riesgo de ocurrencia de una complicación grave; de forma que cuando se asociaban 2 de ellos, aumentaba 6,9 veces el riesgo de aparición de una complicación mayor y 32,8 veces si estaban los 3 criterios. Proponen la valoración de esos 3 criterios en el momento de la PPRM para valorar la elegibilidad de las pacientes: edad gestacional mayor o menor de 26 semanas; presentación fetal cefálica o no y líquido amniótico normal u oligoamnios definido como ILA < 20 mm. La combinación de los 3 criterios es indicación de hospitalización. Cuando sólo hay 2 criterios desfavorables se podría proponer atención ambulatoria con información clara de los riesgos, mientras que con un solo criterio es adecuado el alta y manejo ambulatorio.

Para evitar algunas de las limitaciones que suponen los estudios retrospectivos con pequeñas muestras, se diseñó un estudio multicéntrico en Francia(37), con una amplia muestra de 587 pacientes entre hospitalizadas y ambulatorias (todas con PPRM entre 24 y 33+6 SG y periodo de latencia de menos 48 horas), con criterios de inclusión y manejo inicial similar a lo ya presentado. El parto se inducía en la semana 37. El manejo ambulatorio fue posible para el 19,4% de las pacientes (comparable al 11-17% de lo publicado). En el análisis inicial no hubo diferencias en los resultados neonatales ni en la duración de latencia ni modo de parto, o resultados maternos. En el grupo ambulatorio, de manera significativa, la edad gestacional en el momento de la rotura fue menor, y la tasa de nacimientos después de la semana 32 fue mayor. Las pacientes hospitalizadas tuvieron significativamente

más prolapso de cordón, más probabilidades de tener PCR elevada ($> 15\text{mg/dL}$) y longitud cervical $< 25\text{ mm}$. La importancia de este estudio es que la muestra amplia permitió hacer un emparejamiento por puntuaciones de propensión, estrategia que reduce el sesgo de selección debido a la asignación de atención ambulatoria no aleatoria. Con ello no encontraron diferencias significativas con respecto a todos los resultados, igualándose el riesgo de corioamnionitis, prolapso de cordón y desprendimiento de placenta.

Recientemente se ha publicado en 2023(38) un estudio donde se ve qué impacto tiene la ampliación de los criterios de manejo ambulatorio y parte sobre la base del estudio publicado por este mismo grupo francés en 2018(35). Compara las pacientes incluidas en ese estudio, que abarca el periodo de 2009-2013 (170 pacientes), con el periodo de 2015-2019 (114 pacientes), con criterios de alta para manejo ambulatorio menos restrictivos. Los criterios de inclusión y el manejo hospitalario inicial en ambos periodos eran los mismos, pero en el primer periodo el ingreso se mantenía 7 días y se redujo a 4 días en el segundo periodo. Además, en el primer periodo se requería la combinación de todos los factores de buen pronóstico para dar de alta y se inducía el parto en la semana 36, mientras que en el segundo periodo para el alta sólo se requería ausencia de corioamnionitis y de trabajo de parto (no se tenía en cuenta el líquido amniótico por ecografía ni la longitud cervical). El control ambulatorio era el mismo, salvo la ecografía de control ambulatorio que ya no se hacía y el parto se inducía una semana más tarde, en la semana 37. La presentación no cefálica no fue un criterio de exclusión en ningún periodo. El resultado primario fue la ausencia de sepsis neonatal de aparición temprana confirmada

(en sangre o LCR). Los resultados secundarios fueron: complicaciones obstétricas graves (muerte fetal, desprendimiento de placenta y prolapso de cordón). La tasa de tocólisis y la duración del tratamiento antibiótico disminuyeron del primer al segundo periodo de manera significativa. En el primer periodo la mayoría de la pacientes se mantenían hospitalizadas todo el tiempo (83,5% vs 16,5%), mientras que en el segundo periodo el porcentaje de pacientes que eran dadas de alta para control ambulatorio aumentó de manera significativa con respecto al primer periodo, al ser menos restrictivos (65,7% vs 34,2) ($p<0,01$). No hubo diferencias significativas entre periodos en la tasa de sepsis neonatal confirmada, corioamnionitis o complicaciones obstétricas. La edad gestacional al parto fue significativamente mayor en el segundo periodo e inferior la tasa de intubación (dado que se inducía el parto en la semana 37 y no 36). No hubo diferencias en la tasa de complicaciones obstétricas graves entre periodos y la corioamnionitis fue similar. Comparando en el segundo periodo las manejadas en casa y en hospital, los resultados neonatales y obstétricos fueron similares. El periodo de latencia hasta el parto fue mayor en las ambulatorias así como la edad gestacional al nacimiento. La tasa de corioamnionitis en casa fue del 7,69% similar al 9,8% del estudio de Bouchghoul(37). Los criterios de alta menos restrictivos del segundo periodo son asimismo menos restrictivos que los del estudio de Guckert(40) y Petit(36) (que sí incluían dilatación de menos de 3 cm y vivir a menos de 30 minutos del hospital). Los autores consideran que la política liberal de gestión de la PPRM de manera ambulatoria es segura, proporcionando un periodo de evaluación inicial hospitalaria y vigilancia cuidadosa en domicilio.

PERÍODO DE LATENCIA Y PPRM

Existe consenso en que la prolongación del periodo de latencia desde la rotura de membranas hasta el parto mejora la supervivencia al aumentar la edad gestacional al nacimiento. Fue una de las conclusiones del estudio EPIPAGE 2(39). Algunos de los trabajos ya mencionados encontraron una prolongación del periodo de latencia con el manejo ambulatorio. Con estas premisas Guckert y col.(40) diseñan su estudio monocéntrico retrospectivo para comprobar si la atención domiciliaria se asocia a un periodo de latencia más prolongado en 395 pacientes (191 ambulatorias y 204 hospitalizadas). Los criterios de elegibilidad para manejo ambulatorio, el manejo de las hospitalización inicial y los controles ambulatorios y hospitalarios fueron similares al estudio multicéntrico de Bouchghoul(37) y Petit(36). Incluye dos periodos, el primero (2002-2009) donde todas las pacientes eran hospitalizadas hasta el parto aun cumpliendo criterios de control ambulatorio, y un segundo periodo (2009-2015) donde tras 5 días ingresadas seguían control ambulatorio. Se indujo el parto en la semana 36. El valor de PCR y leucocitos fue mayor en el grupo hospitalizado. La duración del periodo de latencia fue mayor en el grupo ambulatorio (39 vs 21 días) ($p<0,001$). Además tuvieron menos corioamnionitis clínica (15,7% vs 24 %) y mayor edad gestacional en el momento del parto. El resto de complicaciones obstétricas fue similar. En cuanto a resultados neonatales, en el grupo ambulatorio: el peso al nacimiento fue mayor, hubo menos ingresos neonatales en reanimación y en UCI de manera significativa, también menos distrés respiratorio e hipertensión pulmonar. La duración de la estancia hospitalaria en neonatos fue menor ($p<0,001$). Según estos autores el aumento del periodo de latencia es claramente el principal beneficio de la

atención ambulatoria. Por eso la morbilidad neonatal fue también menor.

Entonces qué es lo que explicaría este aumento del periodo de latencia que se vio también en estudios como el de Beckman(29) (20 días de ganancia) Palmer(31) (5 días) y Dussaux(35) (18 días) La hospitalización aumentaría el riesgo de infecciones nosocomiales y con ello la probabilidad de parto más temprano junto a factores estresantes. En casa, las pacientes tienen más confort y calidad de vida y menos estrés. Un sesgo importante a considerar es que al abarcar 15 años de estudio, la atención neonatal sobre todo en el segundo periodo ha mejorado, lo que explicaría los mejores resultados del grupo ambulatorio.

En relación con el periodo de latencia hasta el parto, el estudio de Point F y col. de 2022(41) trató de identificar cuáles son los factores de riesgo asociados al acortamiento de ese periodo en pacientes con PPRM entre 24-36 semanas que habían sido tratadas de manera ambulatoria. Para ello incluyeron entre 2009 y 2018 una cohorte retrospectiva de 234 pacientes con embarazos únicos. Los criterios de inclusión fueron: ausencia de infección intraútero, estabilidad clínica al 5^a día de la PPRM, dilatación cervical menor de 3 cm, domicilio a menos de 30 minutos del hospital, comprensión de su problema y ausencia de barrera lingüística. Antes del 2016 no tuvieron en cuenta la presentación fetal ni el líquido amniótico. Desde 2017, las presentación no cefálica o el oligoamnios fue indicación de hospitalización convencional(36). Las pruebas al ingreso incluían hemograma con PCR, exudado vaginal y sedimento, ecografía con biometría y evaluación de líquido amniótico, cervicometría solo si contracciones dolorosas, maduración

pulmonar con corticoides y antibioterapia durante 7 días. Se procedía al ingreso de todas las pacientes entre 5-7 días y tras ello alta si cumplían criterios. El seguimiento ambulatorio incluía visita de una matrona 3 veces por semana y hemograma, PCR, exudado y sedimento semanal, y cada 15 días ecografía para evaluar líquido amniótico y biometría. La inducción se programó en la semana 36 hasta el 2016 y en semana 37 a partir de 2017. Definieron un concepto nuevo, el ratio de latencia o razón de latencia como cociente entre la latencia real (días entre fecha de rotura de membranas y fecha de edad gestacional del parto) y latencia esperada (días entre fecha desde rotura de membranas y plazo de edad gestacional dentro de lo esperado). Como factores de riesgo potenciales que acortaban el periodo de la latencia se midió: paridad, IMC, tabaquismo, edad gestacional en el momento de la rotura, presentación, volumen de líquido amniótico, longitud cervical, recuento de leucocitos y PCR, y resultado de muestra de microbiología. De las 234 pacientes, 132 ya habían sido incluidas en el estudio de Petit de 2018 y Guckert de 2020(36,40). La latencia media observada tras la rotura de membranas fue de $35,5 \pm 20$ días, lo que corresponde con una tasa de latencia del 80%. En el 83% de las pacientes, la duración de la latencia domiciliaria fue mayor de 7 días. La asociación entre variables medidas y razón de latencia mostró que el oligoamnios ($p < 0,001$), recuento leucocitario > 12000 ($p = 0,025$), PCR > 5 mg/dL a los 7 días de la rotura ($p = 0,0046$) y la multiparidad ($p = 0,022$) se asoció a una menor relación de latencia. Por subgrupos de edad gestacional, el único factor de riesgo que modificó de manera diferente la relación de latencia fue el oligoamnios ($p = 0,007$). La edad gestacional en el momento de la PPRM fue el único factor de riesgo asociado con una latencia de

7 días o menos o más de 7 días de atención domiciliaria tras la rotura. Por tanto, el principal factor asociado a un periodo de latencia más corto fue el oligoamnios, que se asoció con un acortamiento del 38% de la mediana del cociente de latencia. Esto está apoyado también por otros estudios(42,43), además de asociarse a mayor riesgo de complicaciones graves(36).

Aunque en este estudio no fue significativo, otros estudios sí que han encontrado lo siguiente. El aumento de PCR dentro de los 3 días de rotura de membranas y su concentración sérica con punto de corte de 17,5 mg/dL son factores independientes y predictores de corioamnionitis y responsable del acortamiento del periodo de latencia (43-47). La colonización por EGB no parece afectar al periodo de latencia ni aumenta el riesgo de corioamnionitis, probablemente debido a la eficacia del tratamiento profiláctico antibiótico(48,49). No existe consenso si la longitud cervical < 25 mm se asocie o no a menor periodo de latencia. Los datos disponibles de estudios son contradictorios(41,43,50). El uso del concepto razón de latencia parece más adecuado que el número medio de días de latencia hasta el parto, ya que los resultados neonatales no se asocian con la duración del periodo de latencia sino con la edad gestacional al nacer. El estudio de Point(41) demostró que con criterios de selección estrictos, las pacientes tratadas de manera ambulatoria se mantienen estables con una alta tasa de latencia siempre que no tengan oligoamnios ni cifras elevadas de PCR y la rotura de membranas se produzca antes de las 28 semanas, por lo que se infiere que estas pacientes tienen menos riesgo de prematuridad una vez superada la fase aguda de la rotura.

El único estudio español publicado al respecto está publicado en 2023 por el hospital Clinic de Barcelona(51) es también de cohortes retrospectivo de 182 embarazos únicos con PPROM entre 23-34 semanas que no se pusieron de parto las siguientes 72 horas a la rotura. Los criterios de manejo ambulatorio son similares a lo ya publicado debiendo cumplir 7 criterios. Entre ellos se requería un mínimo de 5 días de estabilidad tras los 7 días de antibióticos, columna vertical máxima de líquido amniótico de al menos 1 cm; normalidad de leucocitos y PCR negativa, vivir a menos de 30 minutos del hospital y coche propio para fácil acceso a urgencias. Ambos grupos semanalmente tenían ecografía para medición del cérvix y líquido amniótico, y analítica con PCR y recuento de leucocitos. De las 182 pacientes estables tras 72 horas de PPROM, 80 fueron manejadas ambulatoriamente (44%) y 102 en hospital (56%). Cabe destacar que realizaron amniocentesis en 94 pacientes (51,6%). Las pacientes elegibles para el manejo ambulatorio tuvieron un mejor perfil pronóstico (sin anhidramnios, mayor longitud cervical, menor infección intraamniótica y estabilidad clínica, analítica y ecográfica) y presentaron menor edad gestacional al ingreso y mayor latencia del parto (mediana de 21,5 días vs 8,5 días). Este dato es superior al de otros estudios publicados (17-18 días) probablemente al incluirse amniocentesis que descarte fehacientemente coriomionitis. La atonía uterina, el legrado postparto, el síndrome de distrés respiratorio y la displasia broncopulmonar fueron menos frecuentes (ya que no había casos de anhidramnios). La estancia hospitalaria fue más corta. Los resultados compuestos de morbilidad neonatal fueron más bajos en el grupo ambulatorio. La explicación quizás esté en las características basales de mejor pronóstico de estas pacientes.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES SOBRE LA ATENCIÓN AMBULATORIA

La guía del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) publicada en 2019(17) establece que:

Cuando se atiende de forma ambulatoria a las pacientes, se les debe informar de los síntomas de corioamnionitis y realizar revisiones 1-2 veces por semana con control de leucocitos, PCR, monitorización y datos clínicos, en unidades de atención diurnas o salas de prenatal.

La decisión de ofrecer atención ambulatoria después de un periodo de atención hospitalaria debe de tomarse de forma individual, teniendo en cuenta la distancia al hospital y el apoyo en casa, y los marcadores de latencia hasta el parto (hemorragia, volumen de líquido amniótico, edad gestacional a la rotura de membranas, marcadores de infección, antecedentes obstétricos).

No se ha determinado el método óptimo de monitorización para predecir el resultado neonatal adverso después de la PPROM (nivel 2++).

En cuanto al momento más adecuado para finalizar la gestación, esta guía, con un nivel de evidencia 1+++, recomienda que a las pacientes con PPROM después de la semana 24 sin contraindicaciones para continuar el embarazo, se les debe ofrecer el manejo expectante hasta la semana 37. El momento del parto debe discutirse individualmente.

La guía del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) del 2020(52) solo hace referencia a los dos ensayos controlados aleatorizados de Carlan(15) y Ryan (16) y concluye que el

tratamiento ambulatorio de la PPRM en feto viable no se ha estudiado lo suficiente como para establecer la seguridad y, por lo tanto, no se recomienda.

La guía francesa de 2019(16) concluye que es posible la atención domiciliar de pacientes clínicamente estables después de al menos 48 horas de ingreso en hospital (acuerdo profesional). No es posible proponer criterios para la selección de pacientes elegibles (acuerdo profesional). Durante la vigilancia se recomienda identificar las características clínicas y de laboratorio sugestivas de infección intrauterina (acuerdo profesional). No es posible hacer recomendaciones sobre la frecuencia de seguimiento (acuerdo profesional). Se recomienda informar a la pareja y adaptar esta información a la evolución clínica (acuerdo profesional). No se recomienda repetición sistemática de profilaxis antibiótica durante la latencia. La utilidad de la PCR plasmática para el diagnóstico de infección intrauterina es limitada (NP3). En una paciente asintomática una PCR < 5 mg/dL es suficiente para excluir el diagnóstico (NP3). Se recomienda la PCR plasmática por su valor predictivo negativo (grado C). La interpretación de la leucocitosis materna debe realizarse alejada de la terapia con corticoides.

La guía canadiense de 2022(53) insiste en que no existe consenso respecto a la estrategia de gestión óptima. El bienestar fetal se evalúa con pruebas de monitorización en reposo y ecografía pero no existe consenso respecto a la frecuencia. El oligoamnios es predictivo de latencia más corta. La vigilancia materna incluye evaluación clínica y analítica de los signos de infección mediante PCR y leucocitos. No se ha demostrado que el reposo en cama sea beneficioso. Dada la

alta tasa de nacimientos prematuros después de la PPRM, es razonable sugerir la hospitalización durante los primeros días. No hay pruebas suficientes tanto sobre la modalidad de pruebas como sobre la frecuencia óptima de la prueba para prevenir los resultados maternos y perinatales adversos (evidencia baja). El reposo en cama no es beneficioso (evidencia alta). No se ha demostrado que la monitorización seriada del recuento de leucocitos y otros marcadores de inflamación sea útil en ausencia de signos clínicos de infección (evidencia baja). No hay pruebas suficientes para recomendar el tratamiento hospitalario versus domiciliar para la PPRM (evidencia baja). Una vez diagnosticada la rotura prematura de membranas, la evaluación inicial debe incluir el estado materno-fetal con el objetivo de descartar trabajo de parto activo, infección y desprendimiento de placenta (nivel de recomendación alto). Se debe ofrecer tratamiento expectante con monitorización materna y fetal a las pacientes que no tengan contraindicaciones para continuar el embarazo (evidencia fuerte). Dado que la tasa de parto prematuro es más alta inmediatamente después de la rotura de membranas, se recomienda la hospitalización durante los primeros días después del diagnóstico (evidencia condicional baja). Si la rotura de membranas se produce antes de las 34 semanas, se recomienda tratamiento expectante con seguimiento cuidadoso al menos hasta la semana 35 en ausencia de contraindicaciones como infección, desprendimiento de placenta o prolapso de cordón.

PROTOCOLOS DISPONIBLES

Dada la escasa evidencia hasta la fecha, no son muchos los centros en España que tienen un protocolo específico de manejo ambulatorio en la bolsa rota prematura. El

Hospital Clinic de Barcelona(54) considera un posible manejo ambulatorio a partir del tercer día de ingreso, siempre que no haya dinámica uterina, el líquido amniótico sea claro, la PCR y los leucocitos sean normales, la columna vertical máxima de líquido amniótico sea mayor de 2 cm, y la presentación y longitud cervical sean estables. El control ambulatorio lo realiza semanalmente con hemograma, PCR, cervicometría y ecografía, y la finalización a partir de las 34 SG (si rotura de bolsa antes de las 32 semanas) y hasta semana 35 (si rotura de bolsa en más de 32 semanas).

El Hospital de Puerta de Hierro de Madrid(55), con ingreso previo de 7 días, establece como requisitos cese de la amniorrexis al menos 48-72 horas, líquido amniótico normal, presentación cefálica, normalidad analítica y clínica, y posibilidad de buen control domiciliario de constantes y movimientos fetales. Si la situación lo permite se induce en la semana 37. Si la rotura de bolsa es entre las 34 y 36+6 SG mantienen expectación hasta la semana 37 salvo si es SGB positivo, en cuyo caso realizan inducción directa.

El protocolo del Hospital Virgen de las Nieves de Granada(56) , tras un mínimo de 7 días de seguimiento estrecho hospitalario si no se evidencian trabajo de parto, signos de infección ni ninguna complicación (tras información y consenso con la paciente), previa firma de consentimiento, se procede al alta. Los criterios de inclusión son pacientes en edad gestacional hasta la semanas 31+6, con domicilio a menos de 45 minutos del hospital, con situación socio-personal favorable responsables de su control domiciliario y que asistan a las revisiones hospitalarias de control. No se requiere para este manejo que tengan una

cantidad de líquido amniótico por encima del mínimo inferior de la normalidad (ILA ≥ 5 o CVM ≥ 2 cm), ni cultivos negativos, ni ausencia de acortamiento cervical previo alta con respecto al ingreso. La presentación fetal tampoco se tiene en cuenta. No son criterios de exclusión la diabetes gestacional bien controlada ni la preeclampsia con buen control tensional. En el domicilio se les indica reposo relativo, evitar el coito, control de temperatura cada 12 horas, y dos veces a la semana acuden al hospital para hemograma y PCR y determinación de vitalidad fetal, y cada 15 días se realiza ecografía de control. El contacto telefónico está disponible 24 horas por si surgen dudas o complicaciones, y en caso de madurez pulmonar completada y no aparición de complicaciones, se finaliza la gestación en la semana 34-35.

CONCLUSIONES

El manejo expectante de un embarazo pretérmino complicado con la rotura prematura de membranas exige un seguimiento estrecho para garantizar la detección oportuna de cualquier signo de infección o compromiso fetal.

El beneficio del tratamiento hospitalario es la capacidad de intervenir rápidamente y tener apoyo neonatal disponible. La escasez de camas y los costos sanitarios, así como la mayor comodidad y satisfacción de las pacientes sin comprometer la seguridad de las madres ni su recién nacidos ha llevado a plantear la posibilidad de manejo ambulatorio.

La escasez de estudios sólidos que evalúe los efectos clínicos de la intervención domiciliaria hace imposible equilibrar los efectos beneficiosos o perjudiciales del ingreso hospitalario para estas pacientes. En principio a todas las pacientes una vez

confirmada la rotura de membranas se les deberá administrar antibióticos profilácticos y maduración pulmonar.

La definición de los criterios de elegibilidad para el seguimiento domiciliario sigue siendo un problema importante. En cualquier caso, deben ser pacientes que después de un ingreso hospitalario variable entre 48 horas y 7 días, sean estables clínica y analíticamente, con ausencia de signos de infección, con PCR negativa o en cifras muy bajas, como principal marcador, sin contracciones, sin modificación cervical y sin dilatación, preferiblemente en ausencia de oligoamnios, comprometidas en su autovigilancia y con domicilio próximo al hospital por si se presentan eventos emergentes que requieran su ingreso. El periodo previo de ingreso hospitalario nos permitirá clasificar a las pacientes, excluyéndose aquellas en las que se desencadene el parto en los primeros días y el resto, las de bajo riesgo que cumplan los criterios de selección, serán las candidatas a manejo ambulatorio.

Los controles ambulatorios tampoco están consensuados pero requieren de autovigilancia de la paciente y controles de constantes, analíticas y ecografías con periodicidad variable hasta completar las 35-37 semanas de gestación.

Los estudios han informado casi uniformemente una prolongación significativa del periodo de latencia con la atención ambulatoria asociado con una mayor edad gestacional al nacimiento, mayor peso y menor duración de la estancia en la UCI neonatal, y supone un considerable ahorro de los costes. Las tasas de complicaciones maternas y neonatales graves son bajas, aunque estos datos proceden de estudios retrospectivos de baja evidencia.

No hay evidencia suficiente para afirmar que el tratamiento ambulatorio deba ser la atención estándar de la PPRM en casos seleccionados, para ello sería necesario amplios estudios prospectivos y aleatorizados.

La atención ambulatoria sigue siendo una alternativa a la hospitalización convencional para la PPRM tras un ingreso previo, en pacientes seleccionados y que comprenden los posibles riesgos y se involucran en su proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178–193.
2. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001058.
3. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A et al. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 1051–1056
4. Major CA, de Veciana M, Lewis DF et al. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 672–676.
5. Goldenberg RL, Nelson KG, Davis RO, et al. Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay on perinatal outcome. *Obstet gynecol* 1984;64:480e4.
6. Drassinower D, Friedman A, Običan S, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes: a secondary analysis. *BJOG*. 2016;123:1629-1635.

7. Lorthe E, Ancel P-Y, Torchin H, et al. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: a national population-based cohort study. *J Pediatr*. 2017;182:47-52.e2.
8. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017;358:J3448.
9. Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and non vertex presentation: What are the risks?. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:566.e1.
10. Bond DM, Middleton P, Levett KM et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(3): CD004735.
11. Kuba K, Bernstein PS. ACOG practice bulletin no.188: prelabour rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2018;131:1163-1164.
12. AWMF-Leitlinie 015/025. Prävention und Therapie der Frühgeburt. 2019. Accessed FEBRUARY 16, 2021 AT.
13. Thomson A. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation. *BJOG* 2019; 126: e152-e166.
14. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E et al. Preterm premature rupture of membranes: CNGOF Guidelines for clinical practice-Short version. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; 46:998-1003.
15. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:217-224.
16. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, et al. Preterm premature rupture of the membranes: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:1-6.
17. Thomson A, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24 +0 weeks of gestation: green-top guideline No. 73. *BJOG*. 2019;126:e152-e166.
18. Kuba K, Bernstein PS. ACOG practice bulletin no.188: prelabour rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2018;131: 1163-1164.
19. Rath W, Schlembach D. Ambulate Betreuung hypertensiver Schwangerer. *Frauenarzt* 2020;61:678-682.
20. Ellestad S, Swamy G, Sinclair T, James A, Heine R, Murtha A. Preterm premature rupture of membrane management-inpatient versus outpatient: a retrospective review. *Am J Perinatol*. 2008;25:069-073.
21. Nelson DM, Stempel LE, Zuspan FP. Association of prolonged, preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae. *J Reprod Med* 1986;31: 249-253.
22. Dibe M, Gardner M, Howell K, et al. Outcome and cost analysis of preterm premature rupture of membranes in an outpatient setting. *Am J Manag Care* 1996; 2: 629-632.
23. Martin D, Gardner M, Howell K et al. Outcome and cost analysis of preterm premature rupture of membranes in an

- outpatient setting. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 463.
24. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol.* 1993;81:61-64.
 25. Ryan G, Oskamp M, Seaward P et al. Randomized controlled trial of inpatient vs. Outpatient management of PPRM. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S95.
 26. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD008053.
 27. Turnbull DA, Gerard K, Shanahan S et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet* 2004; 363:1104-1109.
 28. Bekker MN, Koster MPH, Keusters WR, Ganzevoort W, de Haan-Jebbink JM, Deurloo KL, Seeber L, van der Ham DP, Zuithoff NPA, Frederix GWJ, van den Heuvel JFM, Franx A. Home telemonitoring versus hospital care in complicated pregnancies in the Netherlands : a randomised , controlled noninferiority trial (HoTel). *Lancet Digit Health.* 2023 Mar;5(3): e116-e124.
 29. Beckmann M, Gardener G. Hospital versus outpatient care for preterm prelabour rupture of membranes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53:119-124.
 30. Catt E, Chadha R, Tang S, Palmquist E, Lange I. Management of preterm premature rupture of membranes: a comparison of inpatient and outpatient care. *J Obstet Gynaecol can.* 2016;38:433-440.
 31. Palmer L, Grabowska K, Burrows J, Rowe H, Billing E, Metcalfe A. A retrospective cohort study of hospital versus home care for pregnant women with preterm prelabour rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;137:180-184.
 32. Huret E, Chanavaz-Lacheray I, Grzegorzczak-Martin V, Fournet P. Prise en charge à domicile des ruptures prématurées des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée. [Home care of premature rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation] In French. *Gynecol Obstet Fertil.* 2014;42:222-228.
 33. Garabedian C, Bocquet C, Duhamel A, et al. Rupture prématurée des membranes: peut-on proposer une prise en charge à domicile? [Preterm rupture of membranes: Is home care a safe management?] In French. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45:278-284.
 34. Goya M, Bernabeu A, García N et al. Premature rupture of membranes before 34 weeks managed expectantly: maternal and perinatal outcomes in singletons. *J Matern Fetal Med* 2013; 26: 290-293.
 35. Dussaux C, Senat M-V, Bouchghoul H, Benachi A, Mandelbrot L, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:2284-2292.
 36. Petit C, Deruelle P, Behal H, et al. Preterm premature rupture of membranes: which criteria contraindicate home care management? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:1499-1507.
 37. Bouchghoul H, Kayem G, Schmitz T et al. Outpatient versus inpatient care for preterm premature rupture of membranes before 34 weeks of gestation. *Sci Rep* 2019; 9: 4280.
 38. Bérangère T, Dussaux C, Mandelbrot L. Impact of extending criteria for home care management in Preterm Prelabor

- Rupture of Membranes. *J of Gynecol Obstet and H Reprod.*2023 (52): 102638.
39. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014; 14: 97.
 40. Guckert M, Clouqueur E, Drumez E, et al. Is homecare management associated with longer latency in preterm premature rupture of membranes? *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301:61-67.
 41. Point F, Ghesquiere L, Drumez E, Petit C, Subtil D, Houfflin-debauge V, Garabedian G. Risk factors associated with shortened latency before delivery in outpatients managed for preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101:119-126.
 42. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Uyar I, Gulhan I. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:449-455.
 43. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(400):e1-9.
 44. Ryu HK, Moon JH, Heo HJ, Kim JW, Kim YH. Maternal c-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;136:145-150.
 45. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;147:83-88.
 46. Stepan M, Cobo T, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B, Kacerovsky M. Maternal serum C-reactive protein in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Kanellopoulos-Langevin C, ed. PLoS One.* 2016;11:e0150217.
 47. Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M, et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Song Q, ed. PLoS One.* 2017;12:e0182731.
 48. Zilberman D, Williams SF, Kurian R, Apuzzio JJ. Does genital tract GBS colonization affect the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes not in labor prior to 34 weeks? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:338-341.
 49. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD001058.
 50. Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Vlachopoulou A, Grassi C, Romanini C. The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:23-29.
 51. Murillo C, Ferrero S, Cobo T, Izquierdo Renau M, Aldecoa V, Grau L, Ponce J, Rueda C, Palacio M. Outpatient management of preterm prelabor rupture of membranes before 34 weeks: Maternal and neonatal outcomes. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162:703-710.
 52. Prelabor rupture of membranes: ACOG practice bulletin, number 217. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e80-e97.

-
53. Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin M, Holden A, Smith G, Barret J. Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. SOGC clinical practice guideline no 430.2022;(14):1193-1208e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.08.014>. Villegas
54. Cobo T, Del Río A, Mensa J, Bosch J, Ferrero S, Palacio M. Rotura prematura de membranas a término y pretérmino. Protocolo Hospital Clinic Barcelona. 2023. <https://portal.medicinafetalbarcelona.org>.
55. Nieto Y, Salcedo A, Pérez de Medina T. Guía de asistencia práctica RPM. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Noviembre 2019.
56. Villegas J, Puertas A. Rotura prematura de membranas pretérmino. Protocolos asistenciales HVN. 2022.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. María del Mar Molina Hita
mariadelmarmolina@hotmail.com
Granada. España



DIAGNOSTICO Y MANEJO DE TUMORES ANEXIALES DURANTE EL EMBARAZO

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ANNEXAL TUMORS DURING PREGNANCY

Dr. Luis Grullon Jorge 1
Dr. Fernando Avila Stagg 2

Dr. Dalton Avila 3
Dr. Luis Grullón Estrella 4

Fecha de recepción: enero 17, 2025
Fecha de aceptación: febrero 22, 2025

Cómo citar este artículo:

Grullón Jorge L., Avila Stagg F., Grullón Estrella L. Diagnóstico y manejo de tumores anexiales durante el embarazo. Rev Latin Perinat. (2025) 28 (1) 103-108

RESUMEN

La presencia de masas anexiales durante la gestación es de 1 en 1,000 embarazos. En el segundo trimestre tienen riesgo de torsión o ruptura y su manejo tradicional dependiendo del tamaño y participación sintomática es quirúrgico. Su extirpación durante el embarazo es requerida en 1 de cada 1,300 nacimientos. Las masas anexiales pueden detectarse con la ecografía obstétrica desde principios del embarazo. La mayoría de estos tumores son benignos y corresponden a teratomas y cistoadenomas, mientras que los tumores malignos sólo suponen un 6% de las neoplasias anexiales diagnosticadas. La multiparidad y el uso de anticonceptivos orales son algunos de los factores de riesgo asociados. El método de elección para evaluar masas anexiales durante el embarazo es la ecografía. La valoración Doppler es útil en casos de neoplasias septadas o sólidas para apoyar diagnóstico de malignidad, cuya incidencia es de 1/5000 nacidos vivos. Se presenta el caso de paciente atendida en el Servicio de Obstetricia y Ginecología de la Clínica Corominas, Santiago, Rep. Dominicana.

PALABRAS CLAVE: Masas anexiales. Embarazo. Amenaza de parto pretermino.

ABSTRACT

The presence of adnexal masses during pregnancy is 1 in 1,000 pregnancies. In the second trimester they are at risk of torsion or rupture and their traditional management, depending on the size and symptomatic involvement, is surgical. Its removal during pregnancy is required in 1 in every 1,300 births. Adnexal masses can be detected with obstetric ultrasound from early in pregnancy. The majority of these tumors are benign and correspond to teratomas and cystadenomas, while malignant tumors only account for 6% of diagnosed adnexal neoplasms. Multiparity and the use of oral contraceptives are some of the associated risk factors. The method of choice to evaluate adnexal masses during pregnancy is ultrasound. Doppler evaluation is useful in cases of septate or solid neoplasms to support malignancy, the incidence of which is 1/5000 live births. The case of a patient treated in the Obstetrics and Gynecology Service of the Corominas

Clinica Corominas

1 Residente de III año en Gineco Obstetricia. Hosp. Eduardo Liceaga. México.

2 Especialista en Investigación Científica e Inteligencia Artificial.

3 Especialista en Gineco Obstetricia, Medicina Perinatal, Investigación Científica

4 Especialista en Gineco Obstetricia

(Rep. Dominicana / Ecuador)

Clinic, Santiago, Dominican Republic is presented.

KEYWORDS: Adnexal masses. Pregnancy. Threat of preterm birth.

INTRODUCCION

La presencia de masas anexiales durante la gestación es de 1 en 1,000 embarazos. En el segundo trimestre tienen riesgo de torsión o ruptura y su manejo tradicional dependiendo del tamaño y participación sintomática es quirúrgico (1-3,4). Su extirpación durante el embarazo es requerida en 1 de cada 1,300 nacimientos. Las masas anexiales pueden detectarse con la ecografía obstétrica desde principios del embarazo. La mayoría de estos tumores son benignos y corresponden a teratomas y cistoadenomas (7), mientras que los tumores malignos sólo suponen un 2-6% de las neoplasias anexiales diagnosticadas (9,10). La multiparidad y el uso de anticonceptivos orales son algunos de los factores de riesgo asociados (11).

Las tumoraciones que corresponden a ovarios son el 1% de las masas anexiales durante el embarazo (2), de ellas, 0.2% son malignas. Solo el 5% de los tumores ováricos se malignizan. El diagnóstico de benignidad incluye a teratomas, 60%, cistoadenomas, 30% y tumores funcionales, 10%, de los cuales, el 7% corresponden a persistencia de cuerpo lúteo. La resolución espontánea ocurre en masas anexiales menores de 6 cm de diámetro, diagnosticadas antes de las 16 semanas de gestación. (6). En los casos en que se requiere extirpación, se sugiere el manejo endoscópico entre las 14-24 semanas de embarazo. (7)

El 40% de las neoplasias malignas en embarazadas corresponden a tumores de células germinales o tumores epiteliales,

siendo la mayor parte de ellos de bajo grado (3). El disgerminoma es el más frecuente de los tumores malignos de células germinales representando el 45%, de los cuales, cerca del 15% son diagnosticados durante el embarazo, lo cual lo ubica como el tumor ovárico maligno más frecuente en la gestación (8).

CASO CLINICO

Paciente de 29 años, 12 semanas de embarazo, con tumoración quística asintomática de 9 cm. en anexo derecho, registrada por ecografía. Fue atendida en el Servicio de Obstetricia y Ginecología de la Clínica Corominas, Santiago de los Caballeros, Rep. Dominicana. A las 26 semanas refiere dolor persistente de mediana intensidad en área de la masa anexial, coincidente con crecimiento de quiste a 18 cm., por lo que se decide realizar cirugía endoscópica para retirarlo. (Fig.1). El proceso se efectuó sin complicaciones, realizando drenaje del líquido quístico y retiro de la bolsa. El diagnóstico de patología fue quiste paraovárico. El embarazo continuó hasta la semana 37, en que tuvo parto espontáneo, obteniendo producto femenino de 3250 grs., vivo, normal.

Figura 1. Quiste ovárico de 8 cms . y embarazo 9 semanas



DIAGNOSTICO

El método de elección para evaluar masas anexiales durante el embarazo es la ecografía. La valoración Doppler es útil en casos de neoplasias septadas o sólidas para apoyar malignidad, cuya incidencia es de 1/5000 nacidos vivos.

Entre los **quistes** asociados al embarazo se encuentra el de cuerpo lúteo. Su imagen por ultrasonido no es significativa cuando mide menos de 6 cm. Puede presentar complicación hemorrágica, cuya peligrosidad es distinta según su evolución. Por lo general, son masas anecoicas, con patrón reticular debido a los productos sanguíneos en su interior. Los **endometriomas** tienen frecuencia del 10% y pueden ser quísticos o sólidos y suelen presentar calcificaciones. Durante el embarazo se puede observar decidualización de la pared. Los **teratomas** son la lesión anexial quística benigna más común. Pueden ser bilaterales en el 15% de los casos. Se observan como nódulos hiperecóticos, con una sombra distal acústica durante el examen ecográfico. Los **digerminomas** son tumores epiteliales de bajo potencial maligno, pero son los más comunes durante el embarazo y tienen buen pronóstico. Los **fibromas** se incluyen dentro de los tumores del cordón estromal. Al ultrasonido se observan como masas sólidas, hipoecóicas con componente quístico.

Las **neoplasias ováricas** son alteraciones epiteliales que corresponden a la mitad de las malignidades en el embarazo e incluyen a los cistadenomas y los cistadenocarcinomas. Son tumores de bajo potencial maligno, usualmente unilaterales. Al ultrasonido se observan como quiste simple de gran tamaño. Los mucinosos son multiloculares con contenido viscoso. Tienen múltiples septos delgados y proyecciones papilares.

Los serosos y mucinosos no se pueden diferenciar entre sí mediante el ultrasonido. Los **cistoadenocarcinomas** son masas quísticas multiloculadas, de septos gruesos, proyecciones papilares y paredes irregulares. Son masas con características histológicas de malignidad sin invasión al estroma ovárico. Al ultrasonido se observa en el ovario el signo de media luna, con área de tejido normal adyacente al tumor. También nódulos en la pared y proyecciones papilares.

Lesiones funcionales relacionadas con el embarazo.

Hiperestimulación ovárica. Se observan en pacientes sometidas a inducción de la ovulación. Al ultrasonido se registran ovarios de mayor tamaño, por estimulación del estroma ovárico con desarrollo quistes periféricos. El síndrome de hiperestimulación ovárica se categoriza en leve, moderado y severo. En el 90% se resuelve de manera espontánea; pero tienen alto riesgo de torsión. La **Hiperreacción luteínica** es una condición que se presenta cuando los pacientes tienen alta sensibilidad a la hGC circulante. Se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo. Suelen ser asintomáticos o pueden presentar distensión y dolor abdominal, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, dificultad respiratoria o hirsutismo. Puede haber virilización materna en el 14-25%. Al ultrasonido y RMN se observan los ovarios de mayor tamaño con múltiples quistes periféricos, similar a la hiperestimulación ovárica; con menor tamaño. Suelen presentar regresión espontánea después del nacimiento. Los **quistes teca luteínicos** se presentan como una respuesta normal del ovario a los niveles elevados de la hGC. Los factores de riesgo son: la enfermedad trofoblástica gestacional, embarazos múltiples y terapia con gonadotropinas para infertilidad. Al ultrasonido los ovarios están agrandados con

múltiples quistes, análogo a la hiperreacción luteínica. En la RMN se observan múltiples quistes de paredes delgadas, que tienen alto riesgo de torsión. El **luteoma del embarazo** se presenta cuando la proliferación de las células luteinizadas del estroma reemplaza el parénquima normal del ovario. Estas son capaces de producir andrógenos, ocasionando virilización materna y en el feto femenino. Al ultrasonido se observan como masas heterogéneas hipoeóicas; con vascularización al Doppler color.

Los **tumores paraováricos** casi siempre son de origen benigno. Los **quistes paraováricos** se localizan en el mesosálpinx entre la trompa de Falopio y el ovario. Son de 1-2 cm de tamaño. Al ultrasonido se observan como masas anecoicas, de pared delgada; con hiperintensidad en T2 e hipointensidad en T1 en la RMN. No tienen significado clínico. **Hidrosálpinx** es la dilatación de la trompa de Falopio con contenido líquido. Esta dilatación ocurre después de una obstrucción distal de la trompa debido a adherencias. Las causas más comunes son salpingitis y endometriosis pélvica. Se observa como una estructura quística tubular anecoica que permanece constante durante el embarazo. Los **leiomiomas** son las masas anexiales sólidas más comunes durante el embarazo. Se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo del útero y pueden simular una masa anexial cuando son pedunculadas. Clínicamente, las pacientes refieren dolor agudo al presentarse degeneración, hemorragia o torsión. Al ultrasonido se observan como masas sólidas hipoeóicas con sombra acústica posterior. En la RMN se observan como imágenes hipotensas bien delimitadas en T2. Bajo los efectos hormonales del embarazo, suelen crecer. Si crece de manera importante, puede presentar una degeneración roja; que al ultrasonido se observan componentes

quisticos, un anillo ecogénico y áreas hipereóicas.

Torsión ovárica: las embarazadas tienen un incremento del 3% en el riesgo de torsión ovárica, en comparación con las no embarazadas. La mayoría de las torsiones se presentan durante la primera mitad del embarazo, ya que el riesgo disminuye en la segunda mitad por el aumento del tamaño del útero. Al ultrasonido, en casos agudos se observan los ovarios agrandados con el parénquima demostrando apariencia en vidrio despulido. El signo del torbellino es la característica sonográfica más específica de torsión ovárica y es por la apariencia de los vasos enroscados en un pedículo vascular torcido al Doppler color; sin embargo, no es sensible ya que se puede ver flujo arterial y venoso, sólo arterial o sin flujo; debido a los diferentes grados de torsión, posible torsión intermitente y doble irrigación arterial del ovario.

Enfermedad Pélvica Inflamatoria y Abscesos tuboováricos. Los pacientes con EPI suelen presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, dolor y descarga vaginal. Al ultrasonido se pueden ver los ovarios con un incremento en el flujo al Doppler color y dolor. Una masa anexial no identificada como ovario acompañada de dolor es sugestivo de absceso tubo-ovárico. En la RMN se observan como masas de paredes gruesas, con baja intensidad en la señalización en T1 y alta señalización en T2.

TRATAMIENTO

La mayoría de tumoraciones anexiales diagnosticadas en el primer trimestre de la gestación, corresponden principalmente a un defecto del cuerpo lúteo, con resolución espontánea del 95%. En quistes lúteos < 5cm, solo se requiere vigilar su desarrollo

en los próximos controles ecográficos en la gestación. Si hubiere crecimiento ≥ 5 cm, se valora a las 16 semanas y si persiste crecimiento entre 5 a 10 cms, se solicita determinación de marcadores tumorales (MT). Si esta valoración se reporta negativa, se realiza ecografía a las 22; 28; 32; 34, semanas de gestación. Si la evaluación de marcadores tumorales es positiva, se hará valoración ginecooncológica y se efectuará ecografía dirigida. (10).

Si se tiene sospecha de malignidad amerita evaluación cierta de inmediato. En caso de sintomatología agregada de torsión ovárica, ruptura o infarto como resultado de dicha tumoración se debe realizar intervención quirúrgica de urgencia. (1). El manejo de las masas anexiales se divide en 3 grupos: Observación, Cirugía (abierto o laparoscópica) y punción del quiste.

El tratamiento quirúrgico se lleva a cabo, en caso de que la masa cuente con alguna de las siguientes características: sospecha de malignidad, tamaño mayor a 10 cm, síntomas de riesgo de torsión, rotura u obstrucción del parto. El segundo trimestre del embarazo, entre las 16-20 semanas de gestación, es el momento ideal para realizar la cirugía, debido a que a esa edad gestacional ya no existe riesgo de resecar el cuerpo lúteo (10,11).

Whitecar y col. (9) encontraron diferencias significativas a favor de realizar la cirugía en el segundo trimestre siempre y cuando se haga antes de las 23 semanas de gestación. El proceso quirúrgico puede incrementar el riesgo de complicaciones. Las consecuencias para la madre y el feto resultan de la masa anexial o del tratamiento de la misma. En caso de malignidad, las complicaciones son las derivadas al diagnóstico de cáncer

o las resultantes de un manejo inadecuado. Se deberán tener en cuenta los siguientes aspectos: - Tocolisis profiláctica. Maduración pulmonar fetal dependiendo de la edad gestacional. - Profilaxis antibiótica con Cefazolina 2 grs intravenoso o Clindamicina 900 mg IV.- Monitorización de la frecuencia cardiaca fetal intraoperatoria en gestaciones viables. El tumor se debe enviar a estudio histopatológico transoperatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Arteaga Gómez A.. Tumor anexial en el embarazo diagnóstico y tratamiento; Ginec Obstet Mex (2010) 78: 160-167
2. Azpilicueta A. Tumoraciones anexiales en el embarazo, parto y puerperio. Clin Invest Gin Obst. (2012) 39:187---189
3. DePriest PD, DeSimone CP. Ultrasound screening for early detection of ovarian cancer. J Clin Oncol (2003) 21:194-9.
4. Giuntoli R, Vang R, Bristow R. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. Clin Obstet Gynecol (2006) 49:492-505.
5. Ko Ma L., Lai T, Chen S. Laparoscopic management of complicated adnexal masses in the first trimester of pregnancy. Fertil Steril (2009) 92:283-7.
6. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses during pregnancy.. Obstet Gynecol Surv. (2006) 61:463-70.
7. Martínez AA, Robles SD, Morales DF. Disgerminoma y embarazo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2011 ;79(Supl 1):S66-S67.
8. Shmeler A.. Adnexal masses in pregnancy: surgery vs observation Obstet Gynecol (2005) 105:1098-1103
9. Whitecar M, Turner S, Higby M. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. Am J Obstet Gynecol (1999) 181:19-24.

10. Yacobozzi, M. Adnexal Masses in Pregnancy. *Seminars in Ultrasound CT and MRI* (2012) 33:55-64.
11. Zhao XY, Huag HF, Lian LJ, Lang JH. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *J Gynecol Cancer*. (2006)16:8-15.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Luis José Grullón Jorge
luisjgrullon@hotmail.com
Santiago. Rep. Dominicana

TUMORES ANEXIALES Y EMBARAZO.

ADNEXAL TUMORS AND PREGNANCY.

Dr. Pedro Beltrán Peñaloza 1
Dra. Carmen Chávez Gaxiola 2
Dra. Alejandra Iracheta Arias 3
Dra. María Rodríguez Valdez 4

Dr. Oscar Coronado López 5
Dr. Fidel García 6
Dr. Miguel Á. González Nazar 7

Fecha de recepción: enero 12, 2025
Fecha de aceptación: febrero 20, 2025

Cómo citar este artículo:

Beltrán P., Chavez C., Iracheta A., Rodríguez M., Coronado O., García F., Gonzalez M.. Tumores anexiales y embarazo. Rev Latin Perinat. (2025) 28 (1) 109-116

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 29 años en la que se identificaron por primera vez tumores anexiales durante un control prenatal. Ella tenía antecedente de pérdida gestacional recurrente y dos embarazos de evolución normal que llegaron a término. Se encontraba asintomática, sin alteraciones significativas en los exámenes paraclínicos y sin cambios en el tamaño de las lesiones durante el embarazo actual. A las 37.1 semanas de gestación se realizó cesárea, ooforectomía derecha y quistectomía izquierda. El estudio histopatológico definitivo confirmó tumor seroso borderline, lo que hizo necesaria una segunda intervención quirúrgica para estratificación. El propósito de esta comunicación es evaluar el manejo de masas anexiales durante el embarazo.

PALABRAS CLAVE: Masas anexiales; Embarazo; Tumor ovarico.

ABSTRACT

We present the case of a 29-year-old patient in whom adnexal tumors were

identified for the first time during a prenatal checkup. She had a history of recurrent miscarriage and two normal pregnancies that reached term. She was asymptomatic, with no significant abnormalities in paraclinical examinations and no change in the size of the lesions during the current pregnancy. At 37.1 weeks of gestation, a cesarean section, right oophorectomy, and left cystectomy were performed. The final histopathological study confirmed a borderline serous tumor, necessitating a second surgical intervention for stratification. The purpose of this report is to evaluate the management of adnexal masses during pregnancy.

KEY WORDS: Adnexal masses; Pregnancy; Ovarian tumor.

INTRODUCCIÓN

La ecografía prenatal se ha vuelto cada vez más accesible para la mayoría de la población, facilitando el seguimiento y evaluación del feto durante el embarazo. Esta mayor disponibilidad ha llevado a un aumento en la detección de masas anexiales asintomáticas,

que se identifican por primera vez durante la gestación. Aunque en la mayoría de los casos estas masas son benignas, es fundamental considerar la posibilidad de enfermedad maligna. La incidencia de masas anexiales que complican el embarazo varía entre 0.05 % y 2.4 %, y aproximadamente 1 % a 6 % de ellas corresponden a tumores malignos¹.

INTRODUCCIÓN

La ecografía prenatal se ha vuelto cada vez más accesible para la mayoría de la población, facilitando el seguimiento y evaluación del feto durante el embarazo. Esta mayor disponibilidad ha llevado a un aumento en la detección de masas anexiales asintomáticas, que se identifican por primera vez durante la gestación. En la mayoría de los casos estas masas son benignas. Su incidencia varía entre 0.05 % y 2.4 % y 1 % a 6 % de ellas corresponden a tumores malignos (1).

El diagnóstico definitivo de una neoplasia ovárica solo puede establecerse mediante su resección quirúrgica y análisis patológico. Los cambios histológicos asociados al embarazo en tumores de bajo potencial maligno pueden generar alteraciones atípicas que podrían simular cáncer invasivo (2,3).

Existe un consenso general en el manejo de masas anexiales durante el embarazo, que recomienda su resección quirúrgica si persisten después del primer trimestre y cumplen al menos uno de los siguientes criterios: (1) miden más de 10 cm de diámetro, o (2) presentan características sospechosas, como ser sólidas, contener áreas mixtas (sólidas y quísticas), o mostrar componentes papilares o septos. Este enfoque se basa en que estos hallazgos aumentan el riesgo de malignidad, por lo que es preferible diagnosticar y tratar un posible cáncer en etapas tempranas (3).

La resección de masas anexiales grandes, ya sean benignas o malignas, disminuye el riesgo de complicaciones, como torsión anexial, ruptura tumoral u obstrucción del parto. En cambio, las masas anexiales sin características de sospecha, como aquellas que persisten en el segundo trimestre, pero sin gran tamaño ni componentes sólidos, suelen ser quistes que pueden manejarse mediante observación y que con frecuencia se resuelven de forma espontánea durante el embarazo. Asimismo, el manejo expectante es una opción adecuada cuando el ecografista tiene una alta certeza de que se trata de un quiste folicular, un cuerpo lúteo, un endometrioma o un teratoma maduro (4).

Gracias a la combinación favorable de estadificación, grado tumoral e histología, los tumores ováricos diagnosticados durante el embarazo presentan una tasa de supervivencia a cinco años que oscila entre el 72 % y el 91 % (4).

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, sin antecedentes patológicos de relevancia clínica. Gesta VI; Ab III; Cesar.II, realizadas hace más de cinco años. Acude a consulta para inicio de control prenatal, con amenorrea de 7 semanas.

Durante la primera ecografía, se identifica un saco gestacional intrauterino de 16x17 mm, con reacción decidual adecuada, pero sin visualización de polo embrionario. Se observa un desplazamiento del fondo uterino debido a la presencia de una masa anexial. En el anexo derecho, se detecta una lesión heterogénea multiloculada de 9.9 x 7.07 cm (, con áreas sólidas y septos en su interior. En el anexo izquierdo, se identifica una masa heterogénea multiloculada de 6.9 x 5.5 cm (**Fig 1**)

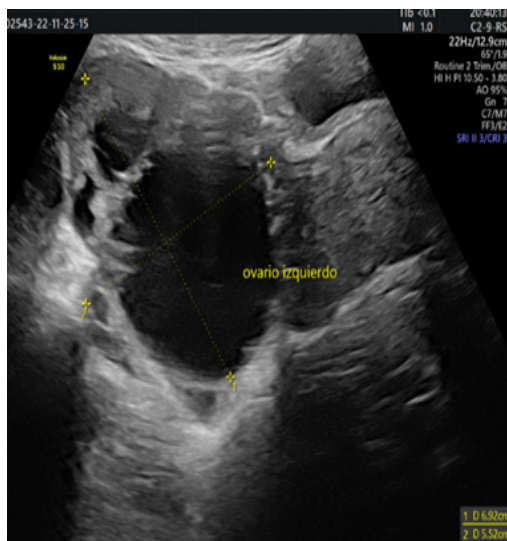


Fig 1. Tumor anexial izq. 9.9 x 7 cm

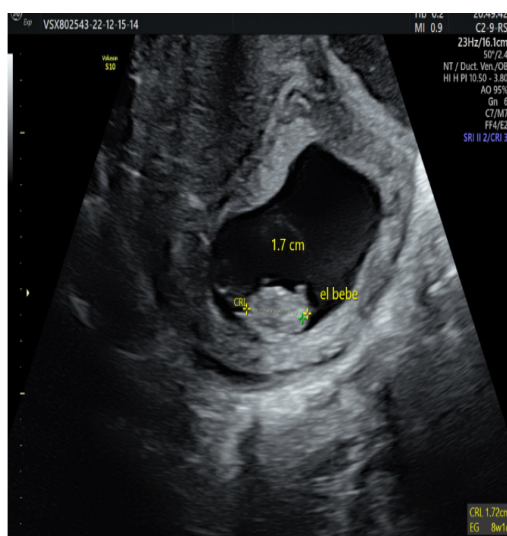


Fig 2. Quiste ovarico y embrión 1.7 mm

Se programa una revisión ecográfica en dos semanas, donde se confirma la presencia de embrión con longitud cráneo-rabadilla (LCR) de 17 mm, correspondiente a 8.1 semanas de gestación (**Fig.2**), con frecuencia cardíaca fetal (FCF) presente. Las masas anexiales mantienen sus características y dimensiones sin cambios. Se decide continuar con el embarazo y realizar manejo conservador de las masas.

Los estudios prenatales se encuentran dentro de parámetros normales, al igual que la ecografía genética y anatómica. A las 26 semanas de gestación (SDG), la prueba de curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) es normal. Se solicita únicamente Ca-125, cuyo valor es 98.3 U/ml. Durante todo el embarazo, las masas anexiales no presentan cambios significativos ni afectan la evolución gestacional.

Se programa operación cesárea a las 37.1 SDG, obteniéndose un recién nacido masculino de 2,800 g (P36), con Apgar 9-10. Durante la exploración quirúrgica, se identifica una masa ovárica derecha multilobulada de aproximadamente 15 cm, adherida a la salpinge ipsilateral, por lo que se realiza una salpingooforectomía derecha. Además, se encuentra un quiste ovárico izquierdo de 10 cm, por lo que se lleva a cabo una quistectomía con punción, observando secreción achocolatada. Se envían muestras de anexo derecho y cápsula del quiste izquierdo para estudio histopatológico, el cual confirma un tumor seroso borderline en ambos ovarios.

Se solicita interconsulta con oncología ginecológica a las tres semanas postquirúrgicas, quienes recomiendan una segunda cirugía para etapificación. Ocho meses después, se realiza histerectomía total abdominal, con salpingectomía bilateral, ooforectomía izquierda, linfadenectomía pélvica y omentectomía.

El informe de patología revela un ovario izquierdo con cistoadenoma seroso con proliferación papilar atípica, ganglios linfáticos negativos para metástasis, y el resto de los tejidos sin alteraciones patológicas.

DISCUSIÓN

La incidencia de masas anexiales en el embarazo se estima entre 2 y 20 por cada 1,000 gestaciones³. Este elevado porcentaje se debe en parte al uso generalizado del ultrasonido obstétrico, ya que estas lesiones suelen ser asintomáticas y pasan desapercibidas en la exploración física. En la mayoría de los casos, las tumoraciones anexiales resuelven de manera espontánea durante la gestación; sin embargo, algunas pacientes pueden requerir manejo quirúrgico (3).

Aproximadamente el 75% de las masas anexiales detectadas en el embarazo corresponden a quistes simples menores de 5 cm. Se ha reportado que hasta el 70% de estas lesiones desaparecen espontáneamente al inicio del segundo trimestre, mientras que, del grupo de masas persistentes, entre el 2 y 5% son malignas (3). La probabilidad de resolución espontánea es inversamente proporcional al tamaño del quiste en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico inicial de las tumoraciones anexiales se realiza mediante ultrasonido, complementado con la historia clínica y exploración física. En la evaluación de estas pacientes, es esencial considerar antecedentes personales, familiares y gineco obstétricos, así como la presencia de síntomas específicos. En las pacientes sintomáticas, la manifestación más frecuente es el dolor abdominal (3).

Los síntomas asociados con el cáncer de ovario incluyen distensión abdominal, dolor pélvico o abdominal, sensación de saciedad temprana, dificultad para la ingesta de alimentos y síntomas urinarios como polaquiuria o urgencia miccional, especialmente si aparecen de forma abrupta y persisten más de 12 días al mes. No obstante, estos síntomas presentan baja sensibilidad y especificidad (2).

Respecto a los factores de riesgo para cáncer de ovario, se ha identificado una reducción del 30-60% en mujeres con al menos un embarazo, uso de anticonceptivos orales o lactancia materna. Por el contrario, la nuliparidad se asocia con un mayor riesgo. En el caso de los tumores epiteliales borderline del ovario, se ha descrito un incremento del riesgo posterior a la estimulación ovárica en tratamientos de fertilización in vitro. El tabaquismo se ha vinculado con un aumento del riesgo de carcinoma mucinoso, aunque parece reducir la probabilidad de carcinoma de células claras. En cuanto a la predisposición genética, la presencia de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 y el antecedente de dos o más familiares de primer grado con cáncer de ovario incrementan significativamente el riesgo (2).

El ultrasonido transvaginal es el estudio de imagen de primera línea para la evaluación de masas anexiales. Debe incluir la valoración del tamaño, características morfológicas, bilateralidad, presencia de ascitis y, si es posible, el uso de Doppler color para evaluar la vascularización. Hallazgos sugestivos de malignidad incluyen septos gruesos e irregulares, componentes sólidos o papilares y diámetro mayor a 5 cm, entre otros³. La tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) no son estudios de primera elección; se reservan para la evaluación de la extensión tumoral o en casos de sospecha de malignidad según el informe histopatológico. Además, en la gestación, se debe considerar la exposición fetal a radiación ionizante en caso de requerir TAC (2).

Los estudios de laboratorio, los marcadores séricos, pueden contribuir a la estimación del riesgo de malignidad. No obstante, estos deben utilizarse en conjunto con los hallazgos de imagen, ya que su confiabilidad se reduce

durante el embarazo. La alfa-fetoproteína (AFP), producida por tumores del seno endodérmico, carcinomas embrionarios y teratomas inmaduros, presenta valores fisiológicamente elevados alrededor de las 13 semanas de gestación. Valores superiores a 10,000 ng/ml deben generar sospecha de tumor de células germinales. La deshidrogenasa láctica (LDH) es un marcador relevante en disgerminomas, con valores normales entre 45-90 U/L; sin embargo, también es un indicador de gravedad en preeclampsia, lo que exige correlación clínica. Los tumores del estroma del cordón sexual elevan la inhibina B, con valores normales de 33-45 pg/ml (NCCN). El antígeno carcinoembrionario (ACE) se encuentra elevado en cistoadenocarcinomas mucinosos y en carcinoma colorrectal, con valores normales inferiores a 5 mg/ml; este marcador puede incrementarse fisiológicamente en el tercer trimestre, aunque permanece dentro del rango normal (4).

El CA 125 tiene baja especificidad, ya que puede elevarse en diversas condiciones benignas como miomatosis uterina, endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, ascitis de

cualquier etiología, embarazo e incluso lupus eritematoso sistémico. No obstante, en mujeres premenopáusicas, se considera indicativo de referencia a oncología ginecológica cuando su valor supera 200 U/ml (11). Durante el primer trimestre del embarazo, se han reportado valores de CA 125 de hasta 550 U/ml, con disminución progresiva en trimestres posteriores (8).

Existen diversos modelos predictivos para diferenciar masas benignas de malignas. Entre ellos, el índice de Jacobs y las reglas IOTA son los más utilizados (12). El índice de Jacobs considera cinco características ecográficas (multiloculación, zonas sólidas, metástasis, ascitis y lesiones bilaterales) (13), el estado menopáusico y el valor de CA 125. Se calcula multiplicando los puntos obtenidos por imagen, la puntuación del estado menopáusico y el valor del CA 125. Un resultado inferior a 25 puntos sugiere benignidad, mientras que valores superiores a 200 se consideran indicativos de malignidad. Este índice tiene una sensibilidad del 78% y especificidad del 87%, aunque su rendimiento disminuye en el embarazo debido a la elevación fisiológica del CA 125 (11).

SISTEMA	CARACTERÍSTICAS	S	E
Sassone	Estructura de la pared interna, grosor de la pared, tabiques y ecogenicidad.	69%	85%
Lerner	Estructura de la pared, sombra acústica, tabiques y ecogenicidad.	77%	69%
Reglas simples de IOTA	Características benignas: quiste unilocular, presencia de componentes sólidos <7 mm, presencia de sombra acústica, tumor multilocular liso con un diámetro máximo de <10 cm y sin flujo sanguíneo en Doppler. Características malignas: Tumor sólido irregular, presencia de ascitis, al menos 4 estructuras papilares, tumor irregular sólido, con diámetro >10 cm y con alto flujo sanguíneo en Doppler.	92%	69%
IOTA ADNEX	Características clínicas: Edad, CA-125 sérico, centro oncológico (sí o no) Características ultrasonográficas: Diámetro máximo de la lesión, diámetro máximo de la parte sólida más grande, más de 10 loculaciones quísticas, número de proyecciones papilares, sombras acústicas y ascitis.	62%	85%

Tabla 1. Modificado de Cathcart AM. Sistemas de puntuación por ultrasonido para masas anexiales validados en el embarazo. S, sensibilidad, E, especificidad.

Las reglas del International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) establecen que la presencia exclusiva de características benignas sugiere benignidad, mientras que la presencia exclusiva de criterios de malignidad sugiere malignidad (12). En casos con características mixtas, el diagnóstico es indeterminado. Estas reglas presentan una sensibilidad del 93% y especificidad del 81% en mujeres no embarazadas, y una sensibilidad del 92% y especificidad del 69% en gestantes (3).

El manejo de masas anexiales en el embarazo depende del tamaño, morfología y presencia de síntomas. Si la lesión es menor de 5 cm, presenta características benignas en ultrasonido y los niveles de CA 125 son bajos, se recomienda manejo expectante⁹. Se ha documentado resolución espontánea en el 51-92% de los casos durante la gestación. Sin embargo, si la masa persiste con características complejas o mide más de 5 cm, el riesgo de malignidad varía entre 1.2 y 6.8% (11).

Las principales complicaciones asociadas a masas anexiales incluyen parto pretérmino, obstrucción del canal del parto, torsión anexial, dolor abdominal y malignidad⁵. En casos de persistencia con características sospechosas (diámetro >10 cm, contenido sólido-quístico, papilas o septos), se indica cirugía en el segundo trimestre, idealmente entre las semanas 16 y 20, cuando el riesgo de pérdida gestacional es menor y la visualización quirúrgica es más favorable (8).

El abordaje quirúrgico puede realizarse por laparoscopia o laparotomía. La laparoscopia se asocia con menor morbilidad postoperatoria y estancia hospitalaria más corta; sin embargo, en sospecha de

malignidad, se prefiere la laparotomía con incisión en línea media para minimizar la manipulación uterina y permitir etapificación oncológica en el mismo acto quirúrgico y continuar tratamiento médico oncológico en caso de ser necesario (9).

Si la resección se pospone hasta la cesárea, se recomienda enviar la muestra a patología intraoperatoria para completar la cirugía en caso de confirmarse malignidad (10).

Tumores borderline.

Los tumores borderline son neoplasias epiteliales con características citológicas atípicas sin invasión estromal. El 65-70% son serosos, el 70% se diagnostican en estadio I y el 50% son bilaterales⁴. No responden a quimioterapia, por lo que el tratamiento de elección es quirúrgico mediante histerectomía total con salpingooforectomía bilateral, omentectomía y biopsias peritoneales. En cuanto a la etapificación, no se ha evidenciado una diferencia significativa en el pronóstico al realizar linfadenectomía durante la cirugía. No obstante, tanto la omentectomía como las biopsias peritoneales sí influyen en la evolución de la enfermedad (2). Las cirugías conservadoras de fertilidad presentan tasas de recurrencia y supervivencia comparables a las de los procedimientos radicales (11). Sin embargo, la quistectomía se asocia con un mayor riesgo de recurrencia en comparación con la ooforectomía (10). En general, estos tumores tienen un pronóstico favorable, con una tasa de supervivencia a cinco años del 99% en estadio I (15).

CONCLUSIONES.

Las masas anexiales durante el embarazo son hallazgos comunes, generalmente asintomáticos. Un obstáculo, un pequeño porcentaje puede persistir y requerir intervención quirúrgica,

especialmente si presentan signos sugestivos de malignidad.

El diagnóstico inicial se fundamenta en el ultrasonido transvaginal, complementado con modelos predictivos como el índice de Jacobs y las reglas IOTA, cuya precisión puede disminuir en embarazadas.

El enfoque terapéutico depende del tamaño, morfología y evolución de la masa, priorizando el manejo expectante en casos benignos y la cirugía en aquellas con sospecha de malignidad. En el caso de los tumores borderline, la cirugía es la opción principal, con alternativas conservadoras que permiten preservar la fertilidad sin afectar el pronóstico, el cual es favorable en estadios iniciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evaluation and Management of Adnexal Masses: ACOG practice bulletin number 174 (2016). *Obstetrics and Gynecology*.
2. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Ovarian Cancer V.3.2024. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2024.
3. Cathcart AM, Nezhat FR, Emerson J, Pejovic T, Nezhat CH, & Nezhat CR. Adnexal masses during pregnancy: diagnosis, treatment, and prognosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023; 228(6), 601–612.
4. Korenaga, TR., & Tewari KD. Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecologic Oncology*. 2020; 157(3), 799–809.
5. Resnik R, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF, Copel J, Silver RM. Creasy & Resnik. *Medicina materno-fetal: Principios y práctica*. Elsevier Health Sciences. (2019)
6. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, et al. Management of Asymptomatic Ovarian and Other Adnexal Cysts Imaged at US Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2010;256(3):943-954.
7. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36(5):849-863.
8. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Survey*. 2006;61(7):463-470.
9. Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E. Adnexal masses in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2009;52(4):570-585.
10. Sowjanya SB, Nisha G, Shweta L, Jyoti R. Incidental adnexal masses during caesarean section: a case series. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2022 nov;11(11):3178-3181.
11. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(4):585-589.
12. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181(1):19-24.
13. Balaji P, Chidambaram K. Cancer Diagnosis of Microscopic Biopsy Images Using a Social Spider Optimisation-Tuned Neural Network. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 22;12(1)
14. Nunes, N., et al. (2014). Uso de las reglas simples de IOTA para el diagnóstico del cáncer de ovario: un metaanálisis.

Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 43(3), 284-293.

15. Pourcelot, AG, Fernández, H. Tumores de ovario y embarazo. EMC - Ginecología-Obstetricia. 2017; 53(3): 1–6.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Pedro Beltrán
drpedrobeltrán@yahoo.com
Monterrey. México

INFLUENCIA EPIGENÉTICA EN EL SISTEMA INMUNE HUMANO DURANTE LA GESTACIÓN NORMAL

EPIGENETIC INFLUENCE ON THE HUMAN IMMUNE SYSTEM DURING NORMAL PREGNANCY

Dr. Dalton Avila 1

Dra. Lay Salazar 2

Dr. Samuel Karchmer 3

Fecha de recepción: enero 12, 2025
Fecha de aceptación: febrero 20, 2025

Cómo citar este artículo:

Avila D., Salazar L., Karchmer S. Influencia epigenetica en el sistema inmune humano durante la gestación normal. Rev Latin Perinat. (2025) 28 (1) 117-134

RESUMEN

Durante el embarazo ocurren modificaciones tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, lo que permite al feto desarrollarse sin ser agredido por la respuesta inmune de la madre. Al mismo tiempo, permite a la madre continuar protegida contra los invasores del medio. Cada barrera del sistema inmune innato juega su papel en el proceso inflamatorio, con la actividad fagocítica, activación del complemento y la función fundamental de las nuevas células Natural Killer uterinas, el patrón de citoquinas, el cambio de las moléculas presentadoras de péptidos, lo cual garantiza la protección local en la interfase materno-fetal, tolerancia inmunológica sistémica para evitar el rechazo del feto. La respuesta inmune permite reconocer, neutralizar y/o eliminar sustancias identificadas como peligrosas al organismo, evitando el desarrollo de enfermedades infecciosas y eliminando moléculas nocivas causadas por diferentes orígenes.

PALARAS CLAVE: Inmunidad innata. Inmunidad adaptativa. Gestación. Tolerancia inmunológica. Citoquinas. Inflamación.

ABSTRACT

During pregnancy, modifications occur in both innate and adaptive immunity, which allows the fetus to develop without being attacked by the mother's immune response.

At the same time, it allows the mother to remain protected from environmental invaders. Each barrier of the innate immune system plays its role in the inflammatory process, with phagocytic activity, complement activation and the fundamental function of the new uterine Natural Killer cells, the pattern of cytokines and the change of peptide presenting molecules, which guarantees local protection at the maternal-fetal interface, systemic immunological tolerance to avoid rejection of the fetus. The immune response allows the recognition, neutralization and/or elimination of substances identified as dangerous to the body, preventing the development of

infectious diseases and eliminating harmful molecules caused by different origins.

KEYWORDS Innate immunity. Adaptive immunity. Gestation. Immune tolerance. Cytokines. Inflammation.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune estudia la respuesta inmunológica que consiste en la acción elaborada, coordinada y dinámica de moléculas, células, tejidos, órganos y sistemas, que permiten mantener la homeostasis del organismo, evitando el desarrollo de enfermedades infecciosas y eliminando moléculas nocivas causadas por diferentes orígenes, como envejecimiento, desgaste celular, traumatismos, crecimiento neoplásico y mutaciones, que finalmente requieren la reparación tisular (1).

La fuerza y especificidad de la respuesta de las células del sistema inmune depende de su perfil epigenómico, antes del encuentro con los microbios o antígenos. Esto implica, que las propiedades de la programación epigenómica en las células inmunes antes del contacto con el antígeno, sean esenciales para su respuesta (2).

La regulación epigenética es fundamental en la diferenciación de las células inmunes y en su respuesta adaptativa a los diversos cambios ambientales. El perfil epigenético de las células inmunes es herramienta importante para la descripción molecular de salud y enfermedad. Más allá de la edad reproductiva, los rasgos genéticos son seleccionados para garantizar la aptitud en la vida temprana, para conducir a inmunofenotipos con una alta tasa de inflamación crónica.

Las células del sistema inmune tienen rotación rápida y son capaces de mostrar

una máxima respuesta de adaptación a los cambios del ambiente. Las células y moléculas involucradas en la respuesta inmunológica no son exclusivas para la contención de antígenos extraños o anormales, también participan en otros procesos fisiológicos, como la fecundación, la maduración y regeneración de tejidos, la regulación endocrinológica, entre otros (2, 3).

Durante el embarazo existen modificaciones fisiológicas tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, que le permiten al feto desarrollarse sin ser agredido por la respuesta inmune de la madre. Al mismo tiempo, le otorgan a la embarazada, capacidad para que continúe protegida contra los invasores del medio, lo que explica, porqué durante la gestación no se padece un estado de inmunosupresión. Las células inmunocompetentes presentes en el endometrio sufren cambios numéricos y funcionales durante el embarazo. Se disminuye su respuesta celular o citotóxica, mientras que la producción de anticuerpos está aumentada (3, 4).

Estos cambios en el sistema inmune son consecuencia de las variaciones hormonales asociadas a la gestación, donde las células del sistema inmune y la liberación de citoquinas son diferentes en cada trimestre del embarazo. La participación de estas citoquinas es esencial en la implantación del feto, así como en los procesos patológicos asociados al embarazo, como preeclampsia y abortos espontáneos (3, 4).

La gestación es un estado fisiológico de hiperactivación inmunitaria y un acontecimiento de equilibrio inmune o “tolerancia inmunológica fisiológica”, que desencadena mecanismos que contribuyen a la sobrevivencia del feto, sin embargo, el mismo

proceso modifica los patrones endocrinos y metabólicos de la mujer, las adaptaciones hemodinámicas y cardiovasculares, la respuesta inflamatoria sistémica controlada 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 (5, 6).

En el proceso de inmunotolerancia confluyen diversos elementos en conexión sincronizada, involucrando factores fetales, maternos y placentarios, acoplándose factores celulares y moleculares; entre los que se registra la acción de las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona), la producción de citoquinas, la actividad de las células dendríticas; el efecto de la apoptosis y la actividad de los macrófagos; la generación de anticuerpos, la acción de proteínas inmunomoduladoras inducidas por la progesterona, el estradiol, la indolamina-2,3 dioxigenasa y el metabolismo del triptófano, el transporte de hierro por parte del embrión, los mecanismos inhibitorios del complemento, la expresión de anexinas, la glicodelina, entre otros (4,6).

Dentro de las modificaciones del sistema inmune en el embarazo como parte de la tolerancia activa, se destacan: 1. los cambios en las moléculas presentadoras de péptidos (MPP); 2. la presencia de nuevas células Natural Killer: las NK uterinas (NKu); 3. la inmunopolarización de los linfocitos TCD4 cooperadores hacia el patrón Th2, y la regulación por linfocitos T (T reg) con actividad inmunosupresora (4,5).

El objetivo de esta exposición es señalar el rol del sistema inmune en el embarazo normal y las modificaciones que se producen para su desenlace exitoso.

DESARROLLO

Influencia Epigenética, Inmunidad Innata e Inmunidad Adaptativa.

La respuesta inmune es el conjunto de mecanismos que permiten reconocer, neutralizar y/o eliminar sustancias identificadas como ajenas, extrañas o peligrosas al organismo, denominadas antígenos o moléculas alteradas o nocivas, noxas externas e internas, que actúan bidireccionalmente con los demás sistemas a través de acciones coordinadas (1,2,7).

La respuesta inmune puede dividirse en: inmunidad natural, innata o inespecífica y en inmunidad adquirida, adaptativa o específica. La inmunidad adaptativa se divide en inmunidad humoral e inmunidad celular (9,10).

La función de identificar lo propio y lo extraño se realiza a través de los **receptores de reconocimiento de patrones** (RRP), que son los sensores de agresiones que están en las células de la respuesta inmune innata y que no tienen especificidad clonal, pero que reconocen estructuras conservadas (invariables o con pocos cambios en la estructura) en la membrana de los microorganismos o patógenos (MAMP/ PAMP). Los RRP reconocen también moléculas asociadas a la lesión o daño (DAMP), que pueden ser moléculas propias transformadas o expuestas; señales de noxas, daños, stress y muerte celular; producto de infecciones, envejecimiento, mutaciones y tumores. Cuando estos RRP se unen a PAMP o DAMP, activan la transducción de señales que promueven las funciones antimicrobianas de las células en las que se expresan (8,9,10, 11).

La respuesta inmune innata puede producir una serie de cambios epigenéticos

en las células involucradas que hacen que respondan de una manera más eficiente en encuentros posteriores con ciertos patógenos, un fenómeno conocido como entrenamiento inmune.

Las Moléculas Presentadoras de Péptidos (MPP) o moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad: MPP-I (MHC-I) y MPP-II (MHC-II) son estructuras receptoras de péptidos antigénicos y son además, los puentes entre la respuesta inmune innata y la adquirida. No tienen especificidad clonal, pero reconocen secuencias aminoacídicas. Su función es mostrar o presentar los péptidos antigénicos, procesados en las células presentadoras de antígenos (CPA), a los linfocitos T (12).

Respuesta inmune innata

Esta formada por diversos componentes, como son las Barreras físicas y mecánicas: Epitelios de piel y mucosas; Barreras Químicas: pH, Ácidos grasos, lisozimas; Barreras Biológicas: Flora bacteriana (microbiota). En esta primera línea de defensa son eliminados la mayoría de los microorganismos patógenos, pero si se atraviesan, se encuentran las Barreras Celulares: Células dendríticas (CD), Leucocitos/Fagocitos (Macrófagos, Neutrófilos (PMN), Mastocitos, Eosinófilos, Basófilos), y Linfocitos de la inmunidad innata (LT $\gamma\delta$ /Linfocitos B1/NK/CLI) (8, 13, 14, 15, 16).

Las **CD** son las células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales, las únicas que presentan a los Linfocitos T vírgenes, constituyendo un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa. Las DCs activadas por microbios produce citoquina y coestimuladores que conducen a la activación y diferenciación de las células T en células efectoras, que al producir las

citoquinas, registran la inmunopolarización de los linfocitos T.

Los Neutrófilos y Macrófagos, son fagocitos que destruyen directamente a los patógenos. La muerte ocurre por mecanismos dependientes e independientes del O₂. Los dependientes del O₂ son: intermediarios reactivos del oxígeno o del nitrógeno (estallido respiratorio). Los independientes del O₂ son proteínas antimicrobianas: defensinas; catépsina G; azurozidina; lisozima y lactoferrina. El Inflamosoma, juega un rol muy importante (8, 13, 17, 18, 19).

Las **células Natural Killer** (NK) o asesinas naturales, pertenecen al tercer linaje de linfocitos. Pertenecen a las células linfoides innatas (ILC). Son linfocitos grandes con gránulos en su citoplasma. Constituyen el 20% de los leucocitos de la sangre y el 70% de linfocitos en la placenta (NKu: NK Uterinas). Reconocen células infectadas por virus y tumorales, eliminándolas por citotoxicidad directa y liberando citoquinas. Pueden producir exocitosis de sus gránulos y liberación de perforinas y granzimas al espacio extracelular. Orientan la respuesta inmune adquirida mediante la producción de IFN γ . Una vez activadas producen citoquinas como el interferón gamma (IFN γ) que activa a los macrófagos para que destruyan a los microbios fagocitados; TNF, GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-4, etc. Se activa por IL-2 y también por los interferones. Sus marcadores son el CD-16 (receptor para Fc de IgG) que se requiere para llevar a cabo la respuesta citotóxica mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC); CD-56; CD-57; KARs; KIRs; CD-2 (LFA-2). Poseen receptores de activación que reconocen ligandos expresados en células tumorales o infectadas por virus, con moléculas presentadoras de péptidos (MPP) ausentes o

reducido, que permiten ejercer sus funciones citotóxicas y secretoras mediante esos receptores de activación (KARs). Además, tienen receptores inhibitorios (KIRs) que reconocen las moléculas presentadoras de péptidos clase I (MPP-I) en células, durante condiciones de homeostasis. Los receptores de inhibición y de activación funcionan en equilibrio (8, 20).

Barreras Moleculares: Sistema del complemento y Citoquinas.

Después del componente celular están las Barreras Moleculares, conformadas por el Sistema del Complemento y las Citoquinas. El sistema del complemento es un conjunto de más de 40 proteínas séricas y de membrana, que conforman 3 vías de activación. Actúa en cascada enzimática que amplifica el efecto y culmina con la producción de poros en las membranas de los microorganismos a través del complejo de ataque a la membrana (CAM).

La vía alternativa y la de las lectinas, son mecanismos efectores de la inmunidad innata, mientras que la vía clásica es un mecanismo efector de la inmunidad humoral, pues se activa por la unión antígeno-anticuerpo. Las principales funciones efectoras del sistema del complemento en la inmunidad innata y en la inmunidad humoral adaptativa son facilitar la fagocitosis de los microbios (opsonización) sobre los cuales se activa el complemento, estimular la inflamación y producción de citoquinas e inducir la lisis de estos microbios (8,21, 22, 23).

Las **citoquinas** son moléculas de comunicación o señalización intercelular secretadas por diversas células de las respuestas inmunes innata y de la adquirida; por ser producidas y actuar entre leucocitos, se adoptó el término de interleucina (IL)

seguido de un número. Las citoquinas proinflamatorias son la IL-1, IL-6, TNF (factor de necrosis tumoral), IL-8, IL-12, IFN tipo I (Interferones alfa y beta). El TNF y la IL-1 son los principales mediadores de la inflamación reclutando y activando monocitos y neutrófilos, induciendo la producción de proteínas de fase aguda y fiebre. La IL8 es la principal quimioquina para la quimiotaxis de neutrófilos. Durante la respuesta inmune innata las fuentes principales de citoquinas son los macrófagos, las CD, los PMN y las células NK (8, 10,15).

La síntesis del proceso de activación de la respuesta inmune innata es la **Inflamación**, con efectos locales y sistémicos. Dentro de los efectos de la **respuesta de fase aguda sistémica** están la fiebre, la leucocitosis, la producción de proteínas de fase aguda, etc. Dentro de las moléculas efectoras solubles están las pentraxinas, que son proteínas plasmáticas llamadas **proteínas de fase aguda**, producida por el hígado como respuesta sistémica a la producción local de citoquinas proinflamatorias, que promueven o regulan la respuesta inflamatoria. Todas ellas pueden activar el sistema del complemento por vía clásica, mientras que las colectinas y las ficolinas, activan el complemento por vía de las lectinas (8, 13).

Respuesta inmune adquirida.

Los **linfocitos** son los componentes celulares de la **inmunidad adquirida**, distinguiéndose los B y los T. Ambas estirpes celulares expresan en su superficie, receptores de alta especificidad antigénica. La respuesta inmune adquirida según las células efectoras se clasifica en: **Inmunidad Celular**, cuyo protagonista son los Linfocitos T que reconocen a través de receptores denominados TCR (receptor de células T alfa/beta); y la **Inmunidad Humoral**

representada por los Linfocitos B (B-2) que reconocen antígenos sin procesamiento y también péptidos; a través de receptores BCR (receptor de células B); no tienen restricción MPP; y al activarse se diferencian en célula plasmática o plasmocitos, las que son productoras de Acs o inmunoglobulinas (Ig). En la respuesta inmune celular, los linfocitos T reconocen solo péptidos procesados en las CPA y presentados por las MPP, lo que significa que los linfocitos TCD4⁺ solo reconocen péptidos mostrados en contexto de la molécula MPP clase II, mientras que el linfocito TCD8⁺ reconoce péptidos mostrados por las MPP clase I (23, 24).

Al activarse la respuesta inmune adaptativa se producen células efectoras y células de memoria. El linfocito T según sea CD4⁺ o CD8⁺ producen diferentes patrones de citoquinas una vez que son activados y se convierten en **células efectoras**, con diferentes funciones. Los linfocitos T CD4⁺ (Linfocitos T cooperadores) son los responsables de organizar o coordinar la respuesta inmune celular a través de la secreción de citoquinas; mientras que las células T CD8⁺ o CTL (citotóxico) expresan actividad citotóxica y participan en la eliminación de las células infestadas por virus o tumorales (24).

Las células TCD4⁺ se diferencian en subpoblaciones de células efectoras (Th1, Th2, Th 17, T_{fh} (folicular), Th3, Th9, Th22 y otras). La principal citoquina producida por la Th1 es el interferón- γ (IFN- γ que es Tipo II), mientras que las células Th2 producen IL-4 e IL5. Las diferentes subpoblaciones se desarrollan del mismo precursor el Th0 CD4⁺, y el patrón de diferenciación es determinado por los estímulos presentes localmente (microambiente de citoquinas producido por la CPA, primariamente

CDs y macrófagos y otras células inmunes como las NK y mastocitos presentes en los órganos linfoides secundarios) durante la fase temprana 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 (24).

Las **células Treg** (reguladora) son también T CD4⁺ pero no son células efectoras, más bien, su función es el control de la reacción inmune a lo propio y contra Ags extraños, o sea, la **inmunotolerancia**. Estas células expresan altos niveles de la cadena α del receptor para IL-2 (CD25) y del factor de transcripción llamado FOXP3; y expresan bajos niveles del receptor para IL-7 (CD127). Ellas usan IL-2 pero no la IL-7 como factores de crecimiento, sobrevivencia y competencia funcional. El factor del crecimiento transformante beta (TGF- β) y la IL-10 están involucradas en la generación y función de las Tregs (24,25, 26).

La **Inmunopolarización** o diferenciación, es la que dirige a los linfocitos T hacia subpoblaciones funcionalmente diferentes con patrones de citoquinas distintos, en la que nuevamente interviene el microambiente de citoquinas que estimulan el desarrollo y expansión de un patrón o subconjunto e inhiben la diferenciación del otro Th y contribuye a amplificar la respuesta T helper.

La subpoblación Th1 son proinflamatorias e incluyen el IFN- γ , factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y las interleucinas IL 1, 2, 12, 15 y 18, entre otros; favorecedoras de la inmunidad citotóxica, mediada por células linfocitos T. Los Th1 median la clásica

activación de macrófagos convirtiéndolos en los llamados M1, mediante la activación de moléculas de superficie principalmente CD40 ligando (CD40L), conduciendo señales por interacción de CD40L-CD40 y por IFN- γ ; lo cual favorece la fagocitosis. Los Th2, producen las interleucinas IL 4, 5, 6, IL1 β , TNF- α , 10 y 13, así como el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), TGF β , entre otras; relacionadas con la inmunidad humoral, mediada por Acs producidos por linfocitos B. La subpoblación de Th17 produce IL17A, IL17F, IL12, IL21, IL22, TNF- α , GM-CSF; TGF β /IL6 o IL1/IL23, media enfermedades inflamatorias. Las células Treg producen IL2/TGF β . La IL10 y el TGF- β son citoquinas inmunoreguladoras.

Relación entre las hormonas sexuales femeninas y el sistema inmune:

Las citoquinas actúan como mensajeros entre las células del sistema inmune. Son redes de interacción que se establecen entre las células de la inmunidad innata y las de la adaptativa y entre estas y las demás células del organismo y con otros compartimentos fisiológicos, como los sistemas hematopoyético, neurológico y endocrino; lo que constituye verdaderos suprasistemas, como el sistema psiconeuroinmunoendocrino.

El sistema nervioso, el endocrino y el inmunológico están estrechamente vinculados y utilizan los mismos mensajeros. Las hormonas esteroideas, los neurotransmisores y las citoquinas actúan como mediadores en sus interacciones mutuas (8).

Las hormonas sexuales interactúan con factores genéticos y ambientales e influyen en el desarrollo de la respuesta

inmune. Los cambios hormonales en el ciclo menstrual, influyen en los diferentes componentes de la respuesta inmune. El eje hipotálamo-hipófisis-ovario es el responsable a nivel sistémico de controlar la producción hormonal, tanto en el ciclo menstrual como en la fase temprana de la gestación. Las hormonas sexuales, el estradiol (E2) y la progesterona (P4), controlan funciones claves de la reproducción y de la respuesta inmune (27, 28, 29).

Las células inmunes y las células endocrinas pueden sintetizar y expresar receptores para citoquinas y hormonas y a su vez, dichas moléculas pueden estimular o suprimir la actividad de estas células. En las mujeres, normalmente, los estrógenos y la progesterona, favorecen el predominio de la respuesta inmune humoral lo que beneficia la gestación. El aumento de los niveles de los esteroides sexuales durante la gestación, favorece el no rechazo materno-fetal al inhibir la acción de células citotóxicas y aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias, inclinando la balanza hacia una respuesta tolerogénica (4, 6, 8, 27, 28, 29).

Las células de la inmunidad innata como los mastocitos, monocitos y macrófagos expresan receptores para estrógeno α y β (ER α y ER β) y receptores para andrógenos. Los estrógenos vía ER α se expresan en monocitos y CDs inflamatorias que presentan los Ags a las células T y promueve respuesta Th1. Los estrógenos a bajas dosis, sobre monocitos y macrófagos, promueve la producción de citoquinas proinflamatorias y a altas dosis inhibe esta respuesta (6, 8, 29).

El efecto del estrógeno y especialmente del estradiol 17 β (E2/estrógeno), son mediados primariamente por vía de los ER α y ER β , los cuales se expresan en macrófagos, CDs,

células T y B. El estrógeno reduce el número y la actividad de células NK, aumenta el número y la actividad de granulocitos y macrófagos, reduce la estimulación osteoclástica mediante la disminución de IL-1 y el TNF- α , y disminuye la presentación antigénica por parte de las CD. Además, promueve la activación y sobrevivencia, la hipermutación somática y la recombinación genética para el cambio de clases de Igs en los linfocitos B, conduciendo a una mayor respuesta de anticuerpos en mujeres (6, 27, 29).

El estrógeno es necesario para el desarrollo de los linfocitos T en el Timo, de esta forma, las mujeres tienen una elevada respuesta de células T (CD3+ CD4+/ CD3+ CD8+/ Tregs). El efecto del estrógeno sobre la respuesta Th CD4+ varía según la concentración de hormona; a bajas dosis se activa la vía ER α y estimula la producción de IFN- γ y linfocitos del patrón Th1; mientras que estrógenos a altas dosis promueven respuestas tipo Th2. El estrógeno también promueve el desarrollo de Tregs y el tráfico de LT a través de la inducción del receptor de quimiocinas CCR5; y reduce la actividad de las células NK (6, 27, 28, 29).

La progesterona inhibe la activación y proliferación linfocitaria, aumenta la apoptosis de linfocitos T y B, inhibe la generación y la actividad de células NKT, inhibe la producción de anticuerpos, favorece la sobrevida de injertos y reduce las citoquinas de tipo Th1. Además, induce la producción de proteínas inmunomoduladoras,

como el Factor Bloqueante Inducido por Progesterona (PIBF), la Proteína endometrial asociada a Progesterona 14 (PP14) también denominada Glicodelina A y Galectina 1 (Gal-1), las cuales actúan como inhibidoras de la producción de células Th1 y activadoras

de la respuesta Th2. La gonadotropina coriónica humana, producida por el sincitiotrofoblasto, también juega un papel importante en la inducción de linfocitos T reguladores (6,27, 29, 30,31).

Por acción hormonal, el útero se modifica para permitir la implantación y el desarrollo embrionario, a la vez que la madre crea mecanismos de tolerancia inmunológica para proteger el feto y la exitosa evolución de la gestación. Las hormonas, fundamentalmente los estrógenos y la progesterona, participan en la decidualización, pues su acción promueve la diferenciación de las células estromales endometriales que son la población celular más abundante en la decidua. Producen diferentes factores solubles, como la citoquina inhibitoria de los macrófagos 1 (MIC1), TGF β y galectina 1, que promueven la permanencia de las CD en un estado tolerogénico. Los glucocorticoides y la vitamina D3 también influyen sobre esta CD (29).

Tolerancia Local y Periférica en el embarazo normal.

El microambiente hormonal y de citoquinas previo y posterior a la implantación del blastocito es muy importante. El fruto de la concepción es considerado por el sistema inmune materno como un injerto semiallogénico. La tolerancia inmune es la ausencia de respuesta inmune efectora contra Ags propios o extraños, caracterizada por ser una respuesta con especificidad y memoria. La gestación exitosa depende del equilibrio inmunológico, mientras el sistema inmune de la madre conserva su capacidad de respuesta y mantiene la competencia para la defensa contra antígenos foráneos, al mismo tiempo el feto es objeto de una protección muy especial por los mecanismos de **tolerancia local y periférica** que

previenen una respuesta inapropiada contra aloantígenos fetales (3, 27,28, 29,30).

La tolerancia inmunológica del embarazo comprende una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización, seguida de la implantación y progresión del embarazo hasta su término. En cada uno de los pasos, las células y mecanismos inmunológicos desempeñan un papel esencial. El sistema inmune de la madre permite una relación simbiótica con la unidad feto/placentaria. Durante el embarazo ocurren cambios a nivel hormonal (los niveles de estrógeno y progesterona suben) y supresión inmune local (tolerancia) (29).

La progesterona regula la implantación del blastocito y el desarrollo de la placenta induciendo un estado de supresión a través de la secreción de citoquinas del patrón Th2 por los linfocitos T activados que durante el embarazo expresan receptores para la progesterona. El dominio de Th2 que prevalece al comienzo del embarazo es inducido por el incremento en las concentraciones de progesterona que, al mismo tiempo de aumentar la secreción de citocinas Th2 e inhibe la secreción de citocinas Th1. El embrión contribuye directamente al dominio de Th2 al secretar IL-10 y el TGFβ (3, 4, 6, 29).

El blastocisto que va a implantarse, rodeado de trofotodermo, se desarrollará en dos segmentos: el sincitiotrofoblasto veloso y en el trofoblasto extraveloso, que es el que invadirá el útero para unirse a la circulación sanguínea. El trofoblasto extraveloso es la única parte del embrión que entra en contacto directo con el sistema inmunitario de la madre, al invadir la decidua y el miometrio. El resto de las células fetales

están completamente separadas del sistema inmunitario de la madre por la barrera trofoblástica placentaria (3,4,29).

Las **barreras de piel y mucosas** de la inmunidad innata, juegan su rol en la protección del feto, pues el útero es una barrera mecánica donde el feto está seguro y es muy rara las infecciones. Las células epiteliales en el tracto genitourinario femenino forman una barrera mecánica entre el ambiente externo y las capas de tejido subyacente, secretan diversas citoquinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos. Otros elementos de estas barreras físicas, mecánicas, químicas y biológicas están presentes en la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último con gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. La placenta en la interfase materno/fetal es una barrera anatómica con sistemas circulatorios separados. El líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática y las células amnióticas producen β-defensinas con actividad antimicrobiana; además, es donde por primera vez se pone en contacto el feto con los gérmenes de la **microbiota materna**. La placenta posee una microbiota única, poco abundante, con alguna similitud a la microbiota oral materna (3, 4, 16, 29).

Los **péptidos antimicrobianos** son péptidos que en condiciones normales son expresados constitutivamente en las células epiteliales del tracto urogenital femenino y tracto reproductivo, que tienen una función antibacteriana, antiviral y antifúngica; pero en estados inflamatorios aumentan su expresión. Entre los péptidos antimicrobianos se encuentran las defensinas (α, β y θ), las catelicidinas, las lisozimas, las proteínas ácidas del suero (inhibidor de la proteasa leucocitaria), las lectinas tipo C (proteínas surfactantes A y D), las

proteínas del metabolismo férrico, como la lactoferrina, proteínas S100 (calprotectina y psoriasina) y las quimiocinas, como la CCL20. En el fluido vaginal hay péptidos antimicrobianos como las α - y β -defensinas y el inhibidor de la proteína leucocitaria. En el embarazo se ha demostrado que las β -defensinas son sintetizadas por las células de la placenta y del trofoblasto; durante el último trimestre también son sintetizados por células de la decidua y el epitelio amniótico. Otros péptidos antimicrobianos como SLPI (secretory leukocyte peptidase inhibitor) se han asociado con algunas condiciones patológicas del embarazo como es el parto pretérmino y corioamnionitis (4, 29).

Los receptores tipo Toll (TLR) son RRP regulados hormonalmente, que durante el ciclo menstrual varían los niveles encontrándose una mayor concentración en la fase secretoria comparada con la fase proliferativa. Los TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 y TLR6 se expresan en el epitelio de diferentes regiones del tracto reproductor femenino, pero el TLR4 se encuentra solo en el endocervix, el endometrio y las trompas de Falopio, y está ausente en la vagina y el ectocervix. En el trofoblasto se han identificado receptores TLR-2 y TLR-4 capaces reconocer y responder contra patógenos (29).

Las barreras celulares:

La decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, alrededor del 40 % pertenecen a la inmunidad innata, que cumplen variadas funciones como la fagocitosis (los neutrófilos y los macrófagos), producción de diferentes citoquinas, producción de **metabolitos reactivos del oxígeno** (óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros), facilitar la quimiotaxis de otras células, liberación de

prostaglandinas, proteínas de fase aguda, péptidos antimicrobianos, factores del complemento, etc. La **fagocitosis** es la función que primero participa en la relación materno-embrionaria (3, 4, 27,32).

En el embarazo, los **neutrófilos** disminuyen la quimiotaxis y la adherencia y producen modificaciones en el citoesqueleto, para reducir la liberación de metabolitos del oxígeno de las células maternas. En el endometrio, hay **macrófagos** durante todo el ciclo menstrual porque es una población normal en el útero, pero se modifica durante los ciclos menstruales, aumentan en la etapa premenstrual y son más abundantes durante la fase lútea que en la secretoria.

Durante el embarazo los neutrófilos se localizan en la decidua, constituyendo un 20% de la población celular, y persisten durante toda la gestación, produciendo citoquinas con perfil Th2 (IL-10, TNF- α , IL-1 β), prostaglandinas, factores de crecimiento y estimuladores de colonias. Tienen un papel importante como fagocitos contra las infecciones bacterianas y restos celulares durante el proceso de implantación de la placenta y son células presentadoras de antígenos a los linfocitos T.

Invasión Trofoblástica y Desarrollo Placentario.

Existen dos poblaciones de macrófagos deciduales, los que tienen marcadores CD14+ CD68+ y los macrófagos CD14- CD68+, estos últimos tienen una menor actividad fagocítica y no producen citoquinas como el factor del crecimiento transformante beta (TGF- β) y TNF- α las cuales funcionan como reguladoras durante la invasión trofoblástica. Los macrófagos encontrados en la fase temprana de la gestación tienen un fenotipo inmunosupresor M2 y secretan TGF β ,

IL-10 e IDO. Contribuyen a la invasión trofoblástica y al desarrollo placentario. Al término del embarazo los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indolamina 2,3-dioxigenasas. En el trabajo de parto, los macrófagos participan en la maduración y la dilatación del cérvix, y en la ruptura de membranas (4, 8, 17, 18, 19, 27, 29).

El trofoblasto puede escaparse al ataque de las células inmunes maternas mediante la expresión de ligandos de inducción de apoptosis como el ligando de Fas (L-Fas=CD95-L) observado en placentas humanas, en sinciotrofoblasto y en el citotrofoblasto vellosos y no vellosos. Este L-Fas se unirá a la molécula Fas (CD95) expresada en los leucocitos deciduales maternos e inducirá su apoptosis. También la inducción a la apoptosis de las células maternas puede producirse mediante la unión del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF(TRAIL), expresado en placenta, con su receptor (TRAIL-R) expresado en leucocitos maternos. La inducción de la apoptosis mediada por Fas-L-Fas y TRAIL-TRAIL-R también favorecería la supervivencia embrionaria frente al ataque inmunológico materno.

Los **mastocitos** también son células importantes para la remodelación de las arterias espirales uterinas. Las **células dendríticas** durante un embarazo normal son alrededor del 2% de los leucocitos deciduales. Esta población es modificada por los niveles hormonales del embarazo. Durante el segundo trimestre existe disminución de células dendríticas, que puede asociarse con el cambio de fuente de producción de progesterona. Son sensibles a las señales recibidas del microambiente

local, como la prostaglandina E2 y TGF- β , que están presentes en la interfase materno/fetal en el embarazo normal. Producen IL10 y favorecen la inmunopolarización hacia el patrón Th2. El papel fundamental de las CD deciduales es la regulación del equilibrio entre citoquinas Th1, Th2 y Th17, en sus interacciones directas y bidireccionales con Treg y NK, favoreciendo el mantenimiento del embarazo. Los Linfocitos T con receptor $\gamma\delta$ están aumentados en el embarazo normal (3, 4, 8, 27,29).

La indolamina -2,3 dioxigenasa (IDO) derivada de los monocitos en la interfase materno-fetal puede participar en la tolerancia fetal al generar linfocitos T reg o por la inducción de la apoptosis selectiva de linfocitos T alorreactivos, mediada por catabolitos del triptófano, como el ácido picolínico y la quinurenina. El IFN- γ estimula la producción de IDO por los macrófagos y por las CD. En la gestación, la IDO expresada por el sincitiotrofoblasto disminuye el Trp disponible para la proliferación de linfocitos T en la interfase materno fetal que serían los medidores del rechazo del aloinjerto fetal. La expresión de la IDO en CD inducida por IFN- γ , LPS o ligando CD40, es capaz de metabolizar grandes cantidades de Trp e inhibir la proliferación de células T. Las células Treg deciduales maternas favorece la expresión de IDO en la CD. Los mecanismos de acción de la IDO en la interfase materno/fetal son: 1- agotamiento del triptófano local, pues durante el embarazo existe una disminución del triptófano en la circulación materna mientras que no se modifican los niveles de sus metabolitos como la quineurina; y 2-los catabolitos del triptófano generados por la IDO podrían actuar directamente sobre las células inmunitarias maternas frenando su activación (27, 28,29).

Transporte de hierro en el embarazo.

El trofoblasto expresa receptores de transferrina para el transporte de hierro desde el plasma sanguíneo materno hasta el embrión. El receptor de transferrina actúa secuestrando el hierro de los espacios intervillosos y de esto resulta en una restricción de hierro para los linfocitos maternos, los que de este modo disminuyen su proliferación y actividad (29).

Células Natural Killer

Una modificación sumamente importante del sistema inmune para lograr la **tolerancia activa** es la presencia de nuevas NK diferentes a las NK periféricas: las **Natural Killer uterinas** (NKu). Las NKu constituyen el 70% de todas las células inmunológicas presentes en la interfase materno-fetal, con función fundamentalmente inmunomoduladoras más que citotóxicas: secretan **galectina 1** para inducir células dendríticas tolerogénicas.

Durante la placentación, las células NKu juegan un papel importante en la decidua, pues producen una parte fundamental de la respuesta inflamatoria decidual, al secretar citoquinas que promueven la infiltración de las arterias espirales por el trofoblasto invasor; o sea, coopera con el trofoblasto extravelloso y participa en el inicio del remodelado vascular para formar las arterias espirales (3, 4, 8, 20).

Las NKu son las células más abundantes en la placenta, el endometrio y la decidua. No están presentes en la premenarquia o en la posmenopausia y son por completo dependientes de la progesterona, por lo que aumentan después del pico ovulatorio, llegan a su pico máximo en el primer trimestre y bajan paulatinamente hasta el término del embarazo. Estas células y sus receptores son únicos del útero y

difieren estructuralmente de las NK de sangre periférica CD16+; no atacan al trofoblasto al reconocer fundamentalmente a MPP-G. Intervienen en la placentación, la angiogénesis y remodelado de arterias espirales uterinas (producen factores de crecimiento angiogénicos y endoteliales); además, secretan Mieloproteína (MP). En el embarazo las NKu aumentan el suministro de sangre fetal y median tolerancia a antígenos paternos. Un balance inapropiado de células NK reguladoras y citotóxicas podría contribuir a desarrollar preeclampsia o abortos recurrentes (3, 4).

Las tres principales células de la placenta son las NKu 70%, Macrófagos 20%, y Linfocitos T (incluyen linfocitos CD4, CD8, linfocitos $\gamma\delta$ y linfocitos Treg) 10 %; además de pocas CD y linfocitos B.

Las barreras moleculares en el sistema del complemento durante la gestación

La cuantificación de las proteínas del sistema del complemento en el suero de gestantes normales muestra un incremento en los niveles de las anafilatoxinas C3a, C4a y C5a, que causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular; permaneciendo constante a lo largo de todo el embarazo por la estimulación de los altos niveles de hormonas esteroideas. La proteína C5a en el útero induce la respuesta inflamatoria y activación de neutrófilos.

El trofoblasto expresa las proteínas reguladoras de la activación del complemento. La CD46 (proteína cofactor de membrana PCM) que es cofactor de proteólisis de C3b (y en menor medida de C4b) y CD55 (el factor acelerador de decaimiento FAD) que acelera la disociación de las convertasas de C3, por tanto, inhiben la actividad de la C3 convertasa, mientras que la CD59

(Protectina) inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) al bloquear la unión de C8 a C9; lo que protege al feto de las reacciones maternas mediadas por el complemento. Los diferentes componentes del complemento en la placenta se relacionan con los cambios vasculares (4,21, 22).

Las **anexinas** son un grupo de proteínas que actúan como reguladores e inhibidores de la coagulación. Su acción es calcio dependiente y se unen a fosfolípidos cargados negativamente haciéndolos inaccesibles a los factores de coagulación. En la placenta la anexina II se ha encontrado que inhibe la linfoproliferación y la secreción de IgG e IgM maternas, protegiendo al embrión. La anexina V o proteína anticoagulante de placenta (PAP-1) in vitro inhibe el complejo protrombina. Esta anexina V sería necesaria para mantener la integridad placentaria ya que, al competir con los fosfolípidos, regula la coagulación en la interfase materno-fetal. 27, 28,29

En el útero, la progesterona estimula la expresión de mRNA de las **quimiocinas** CXCL10/IP-10, CX3CL1/Fractalquina y CCL2/MCP-1 en células del estroma, resultando en un aumento de la capacidad migratoria de las células NK periféricas durante la gestación. (27,28,29). La activación de las **barreras celulares y moleculares** conducen al proceso de **inflamación**. La respuesta inflamatoria local es un hecho importante de la placentación y ocurre temprano en el embarazo.

Otra modificación del sistema inmune para la **tolerancia activa** es la **inmunopolarización al patrón Th2 y la regulación por linfocitos Treg**: Las citoquinas liberadas por los leucocitos presentes en la decidua tienen un papel

fundamental en el proceso de implantación y evolución del embarazo, puesto que favorecen el balance en las señales que participan en la diferenciación celular, reorganización tisular, así como, en la unión del blastocito con el endometrio, modulan la expresión de las moléculas de adhesión, participan en la liberación de proteasas para remodelar la matriz-extracelular, y promueven la invasión y diferenciación del trofoblasto (3,4,27,29).

Durante el embarazo, una fuente adicional de citoquinas Th1 y Th2 son el epitelio y el tejido conectivo decidua, el cito y sinciotrofoblasto, el corion, el amnios y las células de Hofbauer.

El patrón de citoquinas no es el mismo durante todo el embarazo pues las citoquinas según los trimestres, manteniendo un predominio del patrón Th2 en la interfase materno-fetal durante el primer trimestre y segundo (protectoras para el desarrollo del feto, participan en el periodo de la implantación del embrión y la formación y desarrollo de la placenta); mientras que al final del tercer trimestre (al término del embarazo) predomina un patrón de citoquinas tipo Th1 (ambiente inflamatorio necesario para el inicio del parto); sin olvidar su papel en la implantación, ya que ambiente “inflamatorio” propicio y equilibrado es importante para la unión del blastocisto y posterior invasión del trofoblasto. Este ambiente inflamatorio debe suprimirse una vez que el trofoblasto este implantado (3,4, 29).

Las citoquinas modulan la producción hormonal placentaria. En la implantación y en el parto, la balanza se inclina hacia patrón de citoquinas Th1, cuyas ILs permiten la comunicación entre el blastocisto con el endometrio uterino, aumentando la

receptividad endometrial mientras que el blastocisto todavía está en el camino hacia el útero. Durante el parto normal o prematuro, el perfil de Th1, producirían un aumento de prostaglandinas (que facilitarían las contracciones uterinas) y de metaloproteasas (que facilitarían el desgarro y dilatación cervical) (27, 28, 29).

En el embarazo normal debe existir un balance entre las citoquinas proangiogénicas y antiangiogénicas para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto y un adecuado balance de las citoquinas Th1/Th2, regulado entre otros factores, por los niveles hormonales. Las Th2 y Th1 son antagónicas. Los linfocitos patrón Th17 están reducidos en la decidua del embarazo normal con una expansión de la población Treg. La IL-10 participa en la inducción de las moléculas MPP-G presentes durante la gestación, e inhiben la expresión de moléculas MPP clásicas clase I y clase II, permitiendo la tolerancia del feto (3,4, 29).

Los **linfocitos Treg** son moduladores de la respuesta inmune materna. Durante el embarazo el 20 % de los linfocitos en el útero son células T maternas y alrededor de un 1 % son T reg. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo existe un incremento de células Treg CD4+CD25+, que regulan el proceso de implantación del embrión, mantenimiento de la tolerancia y desarrollo exitoso del producto. Las células Treg deciduales maternas favorece la expresión de IDO en la CD. En mujeres con un embarazo normal los linfocitos Treg se hallan aumentados en sangre, tejido decidual y nodos linfáticos del útero. Las concentraciones fisiológicas de estradiol presentes en el embarazo promueven la proliferación de linfocitos Treg (3, 4, 25, 26, 27, 29).

Otros factores inmunomoduladores

La **vitamina D** es una molécula con propiedades inmunomoduladora sobre las células Treg y NK. Las células trofoblásticas y las de la decidua, expresan receptores para la vitamina D. Otra molécula inmunomoduladora en la interfase materno/fetal es la prostaglandina E2, la cual suprime la toxicidad de células T y NK, y promueve el desarrollo de CD con baja capacidad para producir IL12 que favorece el patrón Th2. 4, 29

La **Proteína endometrial asociada a progesterona (PP14) o Glicodelina A**, es producida y secretada por las células del tejido glandular del endometrio, del ovario, de mama, la médula ósea y vesículas seminales. Aumenta su producción a partir del período preimplantacional y alcanza su pico durante el primer trimestre de embarazo. Impide el reconocimiento y unión del ovocito con el espermatozoide, por lo tanto, si se produjera un pico de esta proteína cercano a la ovulación, esto impediría la fecundación. También impediría el reconocimiento del antígeno por parte de las células inmunocompetentes, e inhibiría, la proliferación de linfocitos, la producción de citoquinas tipo Th1, la actividad de LT citotóxicos y de células NK (29).

El **Factor bloqueante inducido por progesterona (PIBF)** es producido por los linfocitos de las mujeres embarazadas, en los cuales aumenta la expresión del receptor para progesterona y tiene la capacidad de incrementar la producción de citoquinas Th2 in vitro y bloquear la secreción de IL-12 por los linfocitos periféricos de mujeres embarazadas. Inhibe la fosfolipasa A2 y la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, disminuyendo la producción de IL-12 que es una citoquina que inmunopolariza hacia

perfil Th1. Los altos niveles de progesterona inducen la producción de PIBF con la consecuente generación de citoquinas Th2 que favorecen el embarazo (29).

Las **Galectinas (Gal)** son proteínas que se unen a glicanos de la superficie celular. Dentro de las galectinas, la Gal-1 juega un papel fundamental como inmunomoduladora pues regula la proliferación y supervivencia de linfocitos T efectoras, favorece el recambio leucocitario, bloquea la secreción de citoquinas proinflamatorias Th1 y aumenta las citoquinas Th2. Se expresa Gal-1 en endometrio en fase secretoria y en tejido decidual y existe una interregulación entre esta proteína y las hormonas sexuales femeninas, ya que tanto el estradiol como la progesterona aumentan la producción de Gal-1 y Gal-1 induce la producción de progesterona (27, 29).

Otra transformación importante para la **tolerancia** son los **cambios en las MPP y sus acciones**. La ausencia de MPP clásicas es decisivo para el poco reconocimiento del embrión/feto por el sistema inmune materno. El sincitiotrofoblasto veloso no expresa MPP-II (DR, DQ, DP) ni MPP-I (A y B) esenciales para el rechazo de tejido por lo que los péptidos paternos del tejido fetal no son presentados. El trofoblasto extraveloso, que sí se une a la circulación materna, sí expresa moléculas clase I MPP-E, -F y -G no clásicas y MPP-C clásica (3, 4, 12, 30, 31).

Las moléculas clase I no clásicas MPP-E, F y -G, expresadas en el trofoblasto extraveloso, actúan como receptores para células NK, donde estas moléculas actúan como reguladoras de la actividad de las mismas células NK. La MPP-G es una molécula no clásica, con un limitado polimorfismo, se expresa selectivamente

en las células del citotrofoblasto veloso en la interfase materno-fetal, puede estar sobre el trofoblasto o en forma soluble. Existen 7 isoformas del gen MPP-G, 4 codifican a proteínas unidas a membrana (MPP-G1, G2, G3 y G4) expresadas en las células del citotrofoblasto extraveloso de la placenta, células epiteliales del amnios, células endoteliales fetales, medula ósea del mesénquima y de las vellosidades coriónicas, las otras tres isoformas solubles (G5, G6 y G7) se encuentran expresadas en líquido amniótico, sangre periférica materna y del cordón umbilical (3, 4, 27, 29).

La MPP-G media la tolerancia al embrión/feto, como protección del embrión contra los linfocitos T citotóxicos y las células NK de la madre, dado que, si se une a LIR (receptor inhibidor de Nku) disminuye su actividad y si se une a MPP-I disminuye la citotoxicidad T. Las moléculas MPP clase II se encuentran ausentes en las células trofoblásticas y su expresión aberrantes se han asociado a abortos recurrentes y penfigoide gestacional (2, 4, 27, 29).

En cuanto a la **Inmunidad humoral**, los Acs en el tracto genitourinario femenino son principalmente del isotipo IgG y no IgA. Durante la gestación, la placenta desarrolla un mecanismo de transporte específico para la transferencia pasiva de IgG materna al feto por medio de receptores Fcγ de Brambell o receptor Fc neonatal (29).

Durante la gestación se favorece la producción de Acs para el mantenimiento del embarazo viable y resulta importante los títulos de “anticuerpos bloqueadores” o asimétricos o inhibidores inespecíficos. Estos anticuerpos se denominan así pues tienen un grupo glicosilado (predominantemente manosa) en uno de los fragmentos F(ab) de la

molécula de IgG. Debido a esto el fragmento F(ab) no puede unir grandes ligandos y de este modo el anticuerpo se une de manera monovalente al antígeno y sólo lo bloquea. Estos anticuerpos estarían protegiendo al embrión del ataque materno. Se generarían Acs. anti-idiotipo frente a los Acs que se van formando y estas redes idiotípicas actuarían regulando la respuesta inmunológica (3, 27).

En el embarazo normal hay un equilibrio entre la cantidad de Acs bloqueadores maternos y la carga antigénica fetal. Estos Acs, incluyen hormonas vinculadas con el embarazo y otras sustancias de producción local a partir de células deciduales, trofoblásticas y otras partes fetales. Durante el primer trimestre existe una disminución en los niveles de células B (CD19+) y un aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del tercer trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica (3,4, 8,9,23, 28, 29, 30-32).

CONSIDERACIONES FINALES.

El feto es el único aloinjerto natural exitoso, tolerado por el sistema inmune materno, a pesar de la expresión de antígenos de origen paterno que podrían ser reconocidos como extraños por la madre.

Cada uno de los elementos o barreras del sistema inmune innato juega su papel desde la implantación, el desarrollo de la decidua y el trofoblasto, así como, para la formación de los vasos por los cuales se alimentará el feto, tanto de nutrientes como de oxígeno.

El papel de estas células en el proceso inflamatorio, la actividad fagocítica, el complemento y la función fundamental de las NK uterinas, así como el patrón de citoquinas que considera al embarazo un estado Th2 dominante, garantiza la protección local en la interfase materno-

fetal, mientras que las respuestas del sistema inmune adaptativo con la activación de los linfocitos T y B, generan la condición de tolerancia inmunológica sistémica para evitar el rechazo del feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *cellular and molecular immunology*, 2022. Chapter 1: Properties and Overview of Immune Responses. Tenth edition, Elsevier Inc. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
2. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *Cellular and molecular immunology* 2022. Chapter 15: Immunologic Tolerance and Autoimmunity. Tenth edition. Elsevier Inc. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
3. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *Cellular and molecular immunology*. Chapter 4: Innate Immunity. Tenth Edition. Elsevier Inc. . Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
- 4.
5. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology*. 2022. Chapter 6: Antigen Presentation to T Lymphocytes and the Function of Major Histocompatibility Complex Molecules. Tenth Edition., Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-75748-5. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
6. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology*. 2022. Chapter 14: Specialized Immunity at Epithelial Barriers and in Immune Privileged Tissues. Tenth Edition. Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-75748-5. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>

7. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology*. 2022. Chapter 13: Effector Mechanisms of Humoral Immunity. Tenth edition., Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-75748-5. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
8. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology*. 2022. Chapter 10: Differentiation and Functions of CD4+ Effector T Cells. Tenth Edition. Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-75748-5. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
9. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. *Cellular and Molecular Immunology*. 2022. Chapter 17: Transplantation Immunology. Tenth Edition. Elsevier Inc. ISBN: 978-0-323-75748-5. Disponible en: <https://ebooks.elsevier.com>
10. Avila D., Salazar L. El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia. *Rev Latin Perinat* 2024; 27(3): 227-244.
11. Ávila D, Ávila-Stagg F, Salazar Torres L, Álvarez M. Stress oxidativo materno y su repercusión sistémica en el embarazo. En: D. Avila, A. Azin, F. Blasina, A. Cardona, S. Karchmer, F. Mardones, M. Rodriguez: *Epigenetica, Nutrición materno fetal y Desarrollo infantil*. Guayaquil. ECUASALUD. 2023. Pág. 87-91
12. Barañao, R. I. *Inmunología del embarazo*. Investigación Clínica 2011; 52(2): 175-194. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937684008>
13. Barnett, K.C., Li, S., Liang, K., and Ting, J.P. A 360 0 view of the inflammasome: mechanisms of activation, cell death, and diseases. *Cell* 2023; 186: 2288-2312. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.04.025>
14. Cardona W.D., Cadavid Á. P. *Inmunología de la reproducción*, Capítulo 21 pág. 960-993. En: Rugeles M.T., Patiño P.J., Hernández J.C., Taborda N.A. *Inmunología Una ciencia activa 2023*; 3.^a edición. Editorial Universidad de Antioquia. Disponible en: <http://editorial.udea.edu.co>
15. Carlberg C., Velleuer E. *Molecular Immunology 2022*. Chapter 2 Innate Immunity and Inflammation Pag 19-40. Springer Nature Switzerland AG 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-04025-2>
16. Carlberg C., Velleuer E.. *Molecular Immunology 2022*. Chapter 1: Cells and Tissues of the Immune System. Pag 1-18. Springer Nature Switzerland AG 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-04025-2>
17. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors. In: *Sterile inflammation and inflammatory diseases*. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(2): 95-112. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>.
18. De Lisa Fairweather, Danielle J. Beetler, Elizabeth J. McCabe, and Scott M. Lieberman. Mechanisms underlying sex differences in autoimmunity. *J Clin Invest*. 2024;134(18):e180076. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI180076>.
19. Dettmer, Philipp. *Immune*, First edition, New York: Random House, 2021. LCCN 2021010071. Disponible en: <https://lccn.loc.gov/2021010071>
20. Figerald K.A, Kagan J.C. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell* 2020; 180:1044–1066.
21. Goldberg B.S, Ackerman M.E. Antibody-mediated complement activation in pathology and protection. *Immunol Cell Biol* . 2020; 98:305–317.

22. Gong T, Liu L, iang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(2): 95-112. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>.
23. Kesavardhana S, Malireddi R.K.S, Kanneganti T.D. Caspases in cell death, inflammation, and gasdermin-induced pyroptosis. *Annu Rev Immunol* . 2020; 38:567–595.
24. Leventhal J.R, Mathew J.M. Outstanding questions in transplantation: tolerance. *Am J Transplant*. 2020; 20:348–354.
25. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol* . 2020;15:123–147..
26. Perdomo F, Rugeles M.T. Especialización de la respuesta inmune adaptativa. Capítulo 9: Pag 468-510. En: Rugeles M.T., Patiño P.J., Hernández J.C., Taborda N.A. *Inmunología Una ciencia activa 2023*; 3.^a edición. Editorial Universidad de Antioquia. Disponible en: <http://editorial.udea.edu.co>
27. Raffin C, Vo L.T, Bluestone J.A. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nat Rev Immunol* . 2020; 20:158–172.
28. Rodríguez-Purata JR, Cervantes-Bravo E. Conceptos básicos en inmunología de la reproducción: revisión narrativa de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex*. 2020; 88 (10): 692-699. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i10.4301>
29. Sakaguchi S, Mikami N, Wing J.B, et al. Regulatory T cells and human disease. *Annu Rev Immunol* . 2020; 38:541–566
30. Wu, M., Zheng, W., Song, X., et all. Gut complement induced by the microbiota combats pathogens and spares commensals. *Cell* 2024; 187:897-913e 18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.036>
31. Xie C.B, Jane-Wit D, Pober J.S. Complement membrane aack complex: new roles, mechanisms of action, and therapeutic targets. *Am J Pathol* . 2020; 190:1138–1150
32. Zhou J, Tian Z, Peng H. Tissue-resident NK cells and other innate lymphoid cells. *Adv Immunol* . 2020; 145:37–53.
33. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2020; 15:493–518.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dra. Lay Salazar
layst@infomed.sld.cu
 Villa Clara. Cuba

TERAPIA FETAL EN TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR

FETAL THERAPY IN SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

Dr. Dalton Avila 1

Dr. José Garrido 1

Dr. Hernando Severiche 1

Dr. Samuel Karchmer1

Fecha de recepción: enero 10, 2025
Fecha de aceptación: febrero 10, 2025

Cómo citar este artículo:

Avila D., Garrido J., Severiche H., Karchmer S. Terapia fetal en taquicardia supraventricular. *Rev Latin Perinat.* (2025) 28 (1) 135-142

RESUMEN

La taquicardia fetal es la elevación de la frecuencia cardíaca superior a 160 lat./min. y representa el 10% de todas las arritmias fetales. Un corazón fetal con taquicardia persistente tiene riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, hidropesía, muerte intrauterina o morbilidad neurológica neonatal importante. Se reporta una serie de casos tratados en centros de atención materno fetal especializada, en Ecuador, México, Rep. Dominicana, Colombia, Costa Rica. La mayoría de los casos de taquicardia fetal son diagnosticados durante el tercer trimestre de embarazo, correspondiendo en mayor frecuencia a taquicardia paroxística supraventricular o fibrilación auricular, que suelen ser tratadas con éxito mediante administración materna de fármacos antiarrítmicos orales. La terapéutica con fármacos intramusculares al feto es una opción para corregir el proceso agudo, cuyo seguimiento debe ser a través de la vía oral materna. La digoxina es el fármaco de primera elección y el sotalol es la alternativa terapéutica, cuando aquella no consigue

la conversión a ritmo sinusal. La elección del fármaco inicial depende del tipo de taquicardia fetal, de su biodisponibilidad y farmacocinética, de la experiencia con su uso y de las posibles afecciones maternas concomitantes. Por este motivo, resulta importante identificar con precisión el mecanismo que genera la arritmia.

PALABRAS CLAVE: Terapia fetal. Taquicardia paroxística fetal. Fibrilación auricular. Digoxina.

ABSTRACT

Fetal tachycardia is a heart rate increasing greater than 160 beats/min. and it represents 10% of all fetal arrhythmias. A fetal heart with persistent tachycardia is at risk of developing heart failure, hydrops, intrauterine death, or significant neonatal neurologic morbidity. A series of cases treated in specialized maternal-fetal care centers in the Ecuador, México, Dominican Republic, Colombia and Costa Rica are reported. Most cases of fetal tachycardia are diagnosed during the third trimester of pregnancy, corresponding more

frequently to paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation, which are usually successfully treated by maternal administration of oral antiarrhythmic drugs. Intramuscular drug therapy for the fetus is an option to correct the acute process, whose follow-up must be through the maternal oral route. Digoxin is the drug of first choice and sotalol is the therapeutic alternative, when it fails to convert to sinus rhythm. The choice of initial drug depends on the type of fetal tachycardia, its bioavailability and pharmacokinetics, experience with its use, and possible concomitant maternal conditions. For this reason, it is important to accurately identify the mechanism generating the fetal arrhythmia.

KEYWORDS: Fetal therapy. Paroxysmal fetal tachycardia. atrial fibrillation. Digoxin.

INTRODUCCIÓN

La taquicardia fetal es la elevación de la frecuencia cardíaca superior a 160 lat./min. y representa el 10% de todas las arritmias fetales, que en su mayoría son incrementos por reentrada hemodinámica aurículo-ventricular. Un corazón fetal con taquicardia persistente tiene riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, hidropesía, muerte intrauterina o morbilidad neurológica neonatal importante.

Los tipos más frecuentes de taquicardia fetal son la taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), el “flutter” o fibrilación auricular (FA), la taquicardia ventricular (TV) y la taquicardia auricular multifocal (TAM). Su evaluación se basa en la ecocardiografía, con la que se valora las características del ritmo fetal y la asociación a anomalías estructurales cardíacas, así como su repercusión hemodinámica. La ecografía modo-M es una modalidad convencional

que permite el registro simultáneo de las contracciones auriculares y ventriculares, con una visión hemodinámica de las 4 cámaras cardíacas, lo que es de utilidad para valorar la relación auriculoventricular y la diferencia entre los diversos tipos de taquicardias.

Menos del 6% de los casos de taquicardias diagnosticadas durante el período fetal tienen repercusión clínica. Estos casos suelen darse, cuando la taquicardia se mantiene en el tiempo generando disfunción miocárdica, lo que dará origen a insuficiencia cardíaca congestiva y luego a una hidropesía no-inmune y polihidramnios, con muerte fetal. Un adecuado manejo puede permitir que la mortalidad fetal sea menor. (1,2)

La mayoría de los casos de taquicardia fetal son diagnosticados durante el tercer trimestre del embarazo, correspondiendo a TPSV y FA, que suelen ser tratadas con éxito vía transplacentaria, mediante administración materna de fármacos antiarrítmicos. No obstante, se ha optado por su administración parenteral directa al feto, siendo su principal indicación los casos de taquicardia fetal refractaria al tratamiento transplacentario en fetos hidróticos. (3,4)

La taquicardia fetal puede requerir una actitud expectante, en fetos con taquicardia intermitente, con arritmia durante menos del 50% del tiempo de exploración y sin signos de afectación hemodinámica. No obstante, en estos casos es necesario un estrecho seguimiento cardiotocográfico y ecográfico, por si fuera necesario comenzar tratamiento o finalizar la gestación, en caso de empeorar las condiciones fetales.

Las arritmias fetales son diagnosticadas en 2 de cada 100 gestaciones. La mayoría se detectan durante la monitorización cardíaca

fetal o la exploración ecográfica de rutina en el tercer trimestre de embarazo. Usualmente, no presentan repercusión clínica al ser el resultado de extrasístoles auriculares. No obstante, deben ser valoradas por la potencial morbilidad y mortalidad fetal o neonatal que conllevan algunas de ellas. Una de estas arritmias prenatales es la taquicardia fetal con ritmo ventricular mayor de 180 latidos por minuto (lpm).

El objetivo de este reporte es valorar las características y evolución de esta afectación fetal, así como, exponer diferentes opciones terapéuticas y los resultados obtenidos con los tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo multicéntrico en el que se diagnosticó taquicardia fetal y se decidió suministrar tratamiento farmacológico. Participaron Miembros del Consejo de Investigación de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal (FLAMP) que bajo el mismo protocolo de diagnóstico, realizaron similar esquema de tratamiento en sus respectivos servicios, Servicio de Obstetricia del Centro de Obstetricia y Ginecología (Santo Domingo, Rep. Dominicana), Servicio Obstetricia Perinatal del Hospital Fundación Amigos de la Salud (Córdova, Colombia), Consejo Investigación FLAMP (Guayaquil, Ecuador), Hospital Angeles Lomas (México DF), Hospital San Juan de Dios (San José, Costa Rica). Se consideró para el diagnóstico de taquicardia fetal la presencia de ritmo cardiaco mantenido por encima de 160 lpm. Se estableció presencia de arritmia fetal, en base a la relación de la contracción de aurícula y ventrículo, registrada mediante ecocardiografía: **supraventricular**, cuando la conducción auriculoventricular fue 1:1; **ventricular**, con el ritmo del ventrículo

superior al de la aurícula y presencia de disociación de la contracción auricular; **auricular**, cuando el ritmo de la aurícula fue superior al de los ventrículos, siendo el primero irregular y no conducido a los ventrículos en un patrón regular; **fibrilación auricular** (FA) cuando el ritmo de la aurícula fue superior al del ventrículo, existiendo un bloqueo atrioventricular fijo o variable, con una relación auriculoventricular 2:1, 3:1 o 4:1. Para el diagnóstico ecográfico de **hidrops** fue necesario el registro de la acumulación anormal de líquido, en al menos dos compartimentos fetales.

La valoración ecocardiográfica fetal se realizó de forma conjunta entre un especialista en Medicina Fetal y uno en Cardiología pediátrica. El seguimiento clínico de las pacientes y los fetos se llevó a cabo durante la gestación por especialistas en Medicina Fetal pertenecientes al Servicio de Obstetricia. El ritmo cardiaco fetal se valoró mediante ecocardiografía modo-M. Se realizó determinación seriada de digoxina plasmática semanal a todas las pacientes que tomaban dicho fármaco.

Los datos obtenidos se incluyeron en una base de datos diseñada en el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)W. El análisis de los datos se realizó con las aplicaciones estadísticas del programa. Se empleó la media aritmética como medida de tendencia central en todos los casos.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, mayo 2021-mayo 2023, se diagnosticaron 10 casos de taquicardia fetal, 6 en fetos varones y 4 en mujeres. Todos fueron detectados por médicos privados durante valoraciones prenatales rutinarias, clínica, ecográfica y de la frecuencia cardiaca fetal, siendo remitidos

al Servicio de Obstetricia para que un especialista en medicina materno fetal de los centros de referencia participantes, confirme el diagnóstico y realice seguimiento. La edad media de las pacientes fue 29,6 años (18-38), siendo la edad gestacional media de 30,2 semanas en el momento del diagnóstico.

En la serie se incluyeron 8 casos de taquicardia supraventricular y 2 de FA. La frecuencia cardíaca fetal (FCF) media, en los casos de taquicardia supraventricular fue de 194 lpm., con un rango entre 170-220 lpm, mientras que en los de FA el rango fue de 200 a 240 lpm. con una media de 215 lpm. En el grupo con TPSV se diagnosticaron 2 niños con insuficiencia tricuspídea y un caso con hidrops, que registraba también derrame pleural y pericárdico bilateral y ascitis.

La decisión terapéutica inicial en 7 de los 10 casos fue la administración materna de digoxina oral. Tres casos con TPSV requirieron tratamiento con digoxina intramuscular en el muslo fetal, por aumento del período de tiempo en el que se encontraba presente la taquicardia.

En 7 casos se decidió finalizar la gestación mediante parto natural, por encontrarse la madre en una edad gestacional avanzada. Tres niños nacieron mediante operación cesárea, por causas obstétricas. Se mantuvo la decisión terapéutica hasta el momento del parto en 8 casos. El tratamiento con digoxina oral se inició a dosis de 0,25 mg/12 hs. Se efectuó control en todas las pacientes en intervalos de 24-48 h. Una vez alcanzados los niveles óptimos, se realizó ECG para descartar extrasístoles. La reversión de la taquicardia fetal en 5 de los casos, se consiguió con una combinación de digoxina y flecainida.

Todos los recién nacidos fueron ingresados en la sala de neonatos para realizar un mejor control perinatal y continuar el estudio de la taquicardia. Dos niños precisaron reanimación con aspiración y oxígeno mediante mascarilla facial para conseguir una adecuada recuperación. El índice de Apgar fue superior a 7 a los 5 min, en 9 casos. Un recién nacido requirió intubación e ingreso a la UCI neonatal. El resto se mantuvo en la sala de neonatos, para confirmar el diagnóstico y controlar la taquicardia.

DISCUSIÓN

La mayoría de las taquiarritmias del feto se generan en el proceso de reentrada hemodinámica aurículo-ventricular. Un corazón fetal con taquicardia tiene riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, hidropesía y muerte o morbilidad neurológica importante. (7).

La mayoría de los casos de taquicardia fetal son diagnosticados durante el tercer trimestre de embarazo, correspondiendo a TPSV y FA, que suelen ser tratadas con éxito mediante administración materna de fármacos antiarrítmicos orales. La digoxina es el fármaco de primera elección y el sotalol es la alternativa terapéutica, cuando aquella no consigue la conversión a ritmo sinusal. La elección del fármaco inicial depende del tipo de taquicardia fetal, de su biodisponibilidad y farmacocinética, de la experiencia con su uso y de las posibles afecciones maternas concomitantes. Por este motivo, resulta importante intentar identificar con precisión el mecanismo que genera la arritmia, además de realizar valoración clínica materna complementada con ECG y obtención de niveles de electrolitos séricos. (5,6)

El tratamiento intrauterino puede no ser siempre efectivo, por una respuesta

inadecuada del miocardio fetal. Además, en presencia de hidrops fetal el paso transplacentario de digoxina está disminuido, siendo mayor el del sotalol, refiriendo presencia de daño neurológico en casos de taquicardia fetal complicada con hidrops, como resultado de un compromiso hemodinámico que predispone a fetos con alteración severa del ritmo, a isquemia cerebral durante períodos de hipotensión moderada y a hemorragia intracraneal en etapas de hipertensión moderada. La terapia antiarrítmica, no debería ser retrasada en fetos hidrópicos dada la posibilidad de resultados de efecto disminuido, generando falta de protección neurológica. De los diez casos de taquicardia fetal diagnosticados y tratados en forma multicéntrica, en 7 se obtuvo reversión de la taquicardia fetal con la administración de digoxina. Dos casos fueron tratados con 75 mg de digoxina intramuscular fetal, por intolerancia materna al fármaco. (7)

El tratamiento combinado de digoxina y flecainida es el que se promociona con mejores resultados, por lograr un control más ágil y permanente de la taquicardia fetal, debiendo ser el de segunda línea, en aquellos casos en los que la digoxina por sí sola no consiga la normalización del ritmo cardíaco fetal tras un tiempo razonable y una vez alcanzados niveles séricos maternos dentro del rango terapéutico. Solo dos casos de la serie recibieron esta terapia combinada.

El manejo que se realiza en los fetos con diagnóstico ecográfico de taquicardia supraventricular y aún en los afectados con hidropesía fue similar al del resto de los casos. El resultado al usar la digoxina sola o en asociación con otro fármaco, es similar en comparación con fetos sin esta complicación. (8,9)

En casos con taquicardia fetal debe considerarse una actitud expectante para el nacimiento. Es necesario control cardiotocográfico y ecográfico frecuentes, al comienzo y al finalizar la gestación, en caso de empeorar las condiciones fetales. En nuestra serie, se adoptó actitud expectante en 3 pacientes que cumplían las condiciones señaladas.

En los casos con edad gestacional mayor a 37 semanas, se evaluó el mecanismo de la taquicardia, su persistencia y clínica asociada, para decidir la interrupción del embarazo, luego de la estabilización. La mayor parte de las taquicardias diagnosticadas en el período prenatal que persisten tras el nacimiento, se resuelven de manera espontánea durante el primer año de vida. Pero existen algunas que pueden precisar de tratamiento prolongado, por lo que todos los casos de taquicardia diagnosticada y tratada intraútero, debe ingresar en la Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos, para hacer el seguimiento y monitorización cardíaca que identifique el tipo de arritmia y su tratamiento, ya que la maduración electrofisiológica del corazón conllevaría una resolución con pronóstico favorable a largo plazo, con mayor frecuencia que las presentadas después del nacimiento. (10,11)

Las anomalías estructurales cardíacas asociadas se relacionan de manera poco frecuente con arritmias y cuando se presentan, son por fibrilación auricular. La comunicación interventricular y la anomalía de Ebstein, son las más relacionadas. En la serie actual solo se registró 1 caso con presencia de insuficiencia tricuspídea fetal. (12,13)

Respecto a la vía de finalización del embarazo, no se ha señalado que pueda

existir algún problema para intentar un parto natural, salvo en casos de hidrops severo con importante aumento del perímetro cefálico o abdominal. (14,15)

Se concluye, señalando que la taquicardia fetal paroxística es una afectación poco frecuente, de la que se ha descrito una alta morbilidad fetal si no se realiza diagnóstico y seguimiento adecuados, que permitan la administración del tratamiento farmacológico correcto.

En estos niños, luego del nacimiento se debe realizar control neonatal más frecuente. En los casos de fetos pretérmino, el tratamiento farmacológico de elección es digoxina materna oral, sola o asociada a otros fármacos como la flecainida, con tasas superiores al 50% de reversión a ritmo sinusal y buena tolerancia tanto materna como fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. Boldt T, Eronen M, Andersson S. Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol*. 2003;102:1372—9. Bukowski R, Saade GR. Hydrops fetalis. *Clin Perinatol*. 200;27:1007—31.
2. Frohn-Mulder I, Stewart P, Witsenburg M, Den Hollander N, Wladimiroff J, Hess J. The efficacy of flecainide versus digoxin in the management of fetal supraventricular tachycardia. *Prenat Diagn*. 1995;15:1297—302.
3. Hahurij ND, Blom NA, Lopriore E, Aziz MI, Nagel HT, Rozendaal L, et al. Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia. *Early Hum Dev*. 2011;87:83—7.
4. Jouannic JM, Delahaye S, Le Bidois J, Fermont L, Villain E, Dommergues M, et al. Results of prenatal management of fetuses with supraventricular tachycardia. A series of 66 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32:338—44.
5. Jouannic JM, Rosenblatt J. How do I manage a fetal arrhythmia? *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38:151—3.
6. Jurjevic RL, Podnar T, Vesel S. Diagnosis, clinical features, management, and post-natal follow-up of fetal tachycardias. *Cardiol Young*. 2009;19:486—93.
7. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart*. 2003;89:913—7.
8. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori D. Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:623—9.
9. Matta MJ, Cuneo BF. Doppler echocardiography for managing fetal cardiac arrhythmia. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53: 899—914.
10. Mongioli M, Pipitone S. Supraventricular tachycardia in fetus: how can we treat? *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14: 736—42.
11. Naheed ZJ, Naheed JF, Strasburger BJ, Deal DW, Benson JR, Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1736—40.
12. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart*. 1998;79:576—81.
13. Srinivasan S, Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:522—31.
14. Vila-Vives J.M. Martinez-Varea A., Hidalgo-Mora J.J., Maiques V., Perales-Marin J.M. Evolución y manejo intrauterino de las taquicardias fetales. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(10):495—

500

15. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:182—90.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Dalton Avila

daltonavilagamboa@hotmail.com

Guayaquil, Ecuador



