

XIII curso intensivo de formación continuada

MEDICINA MATERNO-FETAL

Directores: Prof. L. Cabero Roura
Prof. V. Cararach Ramoneda



GRUPO
MENARINI

www.menarini.es

XIII CURSO INTENSIVO DE FORMACIÓN CONTINUADA

MEDICINA MATERNO-FETAL

Directores

Prof. L. Cabero Roura

Prof. V. Cararach Ramoneda

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito de los autores.

© 2006 Laboratorios Menarini, S.A.

© 2006 Ergon, S.A.
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 84-8473-429-3
Depósito Legal: M-1621-2006

Autores

J. BELLART

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.*

J. BOSCH

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.
Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.*

L. CABERO ROURA

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

E. CABRILLO RODRÍGUEZ

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

V. CARARACH RAMONEDA

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.
Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.*

X. CARBONELL

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.
Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.*

M. CASELLAS CARO

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

T. COBO

*Secció d'Obstetrícia d'Alt Risc.
Institut de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.
Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.*

O. COLL

*Servei d'Obstetrícia. Hospital Clínic. IDIBAPS.
Universitat de Barcelona.*

F. CRISPI

*Unidad de Medicina Fetal, Servicio de Obstetrícia.
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.*

C. FERNÁNDEZ

Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.

F. FIGUERAS

*Unidad de crecimiento fetal y preeclamsia. Hospital Clínic.
Barcelona.*

J. FIGUERES ALOY

Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.

A. FORTUNY

Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.

O. GÓMEZ DEL RINCÓN

Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.

E. GRATACÓS

*Programa de Medicina y Terapia Fetal. Servicio de Obstetrícia.
Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona.*

E. LLURBA

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

M.A. MARTÍNEZ

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.
Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.*

C. OLLÉ RODRÍGUEZ

*Pla Director d'Immigració i Cooperació. Departament de Salut
SASSIR Raval Sud. Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Hospital del Mar. IMAS.*

M. PALACIO

*Secció d'Obstetrícia d'Alt Risc.
Institut de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.
Hospital Clínic.*

M. PUIG DOMINGO

Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona.

M.A. SÁNCHEZ

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

Sumario

TEMA: PATOLOGÍA OBSTÉTRICA-I: ACTUALIZACIÓN EN PREMATURIDAD

Principales causas y diagnóstico de la amenaza de parto prematuro. Papel de la infección <i>L. Cabero</i>	3
Prematuridad: diagnóstico ecográfico y bioquímico <i>M. Palacio</i>	15
Manejo clínico del parto pretérmino y alternativas terapéuticas médicas y quirúrgicas <i>L. Cabero, F. Crispi</i>	21
Corticoides <i>J. Bellart</i>	33
Tratamiento de la RPM antes de la semana 28 <i>T. Cobo, M. Palacio</i>	39
Antibióticos en la RPM <i>V. Cararach, J. Bosch, X. Carbonell, M. Palacio</i>	45
Cirugía endoscópica fetal <i>E. Gratacós</i>	51

TEMA: PATOLOGÍA MÉDICA Y GESTACIÓN

Diabetes <i>L. Cabero</i>	59
Cardiopatías y gestación <i>M. Casellas</i>	79
Nefropatías y embarazo <i>V. Cararach, M.A. Martínez</i>	87
Alteraciones hematológicas y de la coagulación <i>J. Bellart</i>	99
Infecciones perinatales <i>O. Coll</i>	107

Infecciones por bacterias y protozoos: pielonefritis, toxoplasmosis, paludismo	
<i>M.A. Sánchez</i>	115
Lupus eritematoso y gestación	
<i>M. Casellas</i>	129
Patología tiroidea en la gestación y el puerperio	
<i>M. Puig</i>	135

TEMA: PATOLOGÍA OBSTÉTRICA-II: PREECLAMPSIA Y CIR

Fisiopatología de la preeclampsia	
<i>E. Gratacós</i>	143
Preeclampsia: ¿Es posible su prevención?	
<i>E. Llurba</i>	155
Tratamiento de la preeclampsia leve, grave y del síndrome de Hellp	
<i>V. Cararach</i>	169
Concepto actual de crecimiento intrauterino restringido	
<i>F. Figueras</i>	177
Doppler de arterias uterinas	
<i>O. Gómez del Rincón</i>	185
Patología neonatal del crecimiento intrauterino restringido	
<i>J. Figueres</i>	193
Novedades en diagnóstico prenatal. <i>Screening</i> del primer trimestre	
<i>A. Fortuny</i>	199

TEMA: MORTALIDAD MATERNA Y EMERGENCIAS OBSTÉTRICAS

Magnitud del problema y causas más frecuentes	
<i>L. Cabero</i>	211
Prevención y tratamiento de la hemorragia postparto	
<i>E. Cabrillo</i>	219

Eclampsia	
<i>J. Bellart</i>	225
Sepsis puerperal y durante el embarazo	
<i>O. Coll</i>	229
Enfermedad tromboembólica y gestación	
<i>M. Casellas</i>	235
Complicaciones anestésicas en la paciente obstétrica	
<i>C. Fernández</i>	241

TEMA: PATOLOGÍA DE LA INMIGRACIÓN

Prevalencia y problemática general de la inmigración	
<i>F. Crispi</i>	249
Dificultades en el control del embarazo y el parto	
<i>C. Ollé</i>	255
Control del feto intraparto	
<i>V. Cararach, J. Bellart</i>	261
Tratamiento del sufrimiento fetal	
<i>L. Cabero</i>	267
Aspectos médico-legales en la asistencia al parto	
<i>L. Cabero</i>	275

Patología obstétrica-I: Actualización en prematuridad

Principales causas y diagnóstico de la amenaza de parto prematuro. Papel de la infección

L. Cabero

INTRODUCCIÓN

No se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que explican la amenaza de parto prematuro (APP), sin embargo, lo que sí se sabe es que cuando ésta se produce, en un porcentaje variable de casos se detecta alguna causa materna o fetal, o de ambos, que la explique. Así, Lettieri ya en 1993 afirmó que si se busca cuidadosamente, se podía identificar la posible causa de la APP en el 96% de las gestantes, y que en el 58% de éstas se encontraban dos o más. De todas maneras, la realidad es que a pesar de los numerosos esfuerzos en encontrar las causas que provocan la APP, todavía existe un número no despreciable de casos en los que no se halla.

PUNTOS CONTROVERTIDOS

Existen toda una serie de posibles causas citadas en la literatura que intentan explicar, por mecanismos absolutamente discutibles, la presencia de amenaza y/o parto pretérmino. A continuación enumeraremos las supuestas causas que podrían desencadenar una APP y/o parto prematuro.

Defectos de placentación

Comprendería los casos de placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, cuyo diagnóstico tendría que confirmarse clínica y/o anatomopatológicamente. En el aproximadamente 1% de todos los partos se presenta un desprendimiento de placenta normalmente inserta (DPPNI), y en un 60% de éstos aparece una APP. La hemorra-

gia anteparto debida al DPPNI o a la placenta previa se asoció por algún autor como el factor de riesgo más alto de parto prematuro. Sin embargo, hoy día la infección se consolida como el más importante.

Infección intrauterina

El diagnóstico de infección intrauterina no es sencillo y puede basarse en las alteraciones microbianas del líquido amniótico, en la presencia de respuesta inflamatoria a distintos niveles maternos y/o fetales, así como en las alteraciones histológicas deciduales y/o placentarias de corioamnionitis aguda. Muchos de estos estudios han observado que la infección intrauterina, que ocurre en estas gestantes con APP, es muchas veces subclínica. De ahí que se hayan dedicado muchos esfuerzos en desarrollar pruebas de laboratorio que se transformen en marcadores sensibles y específicos y que permitan realizar un diagnóstico precoz de la misma. El porcentaje de APP con infección varía según los autores, si bien la mayoría aceptan que más del 30% pueden obedecer a esa causa.

Posteriormente volveremos a este tema desarrollándolo con amplitud.

Insuficiencia cervical

Las anomalías del canal endocervical, en términos de insuficiencia del mismo, condicionan también un incremento del parto pretérmino. La insuficiencia del cérvix uterino para mantener el contenido uterino durante la gestación, se pone de manifiesto, por lo común, a partir del segundo trimestre y conduce a la dilatación progresiva e indolora del cérvix, protusión

de las membranas ovulares, con rotura de éstas o expulsión completa del saco gestacional. Las causas de la insuficiencia cervical pueden ser congénitas (desarrollo anormal) o adquiridas por traumatismos del cérvix (dilatación excesiva, conización, etc.).

Causas inmunológicas

La autoinmunidad es el proceso por el cual una respuesta inmune celular o humoral va dirigida contra un componente específico del huésped. Las células capaces de reconocer los antígenos propios y desencadenar una respuesta inmune frente a los mismos parecen estar presentes en todas las personas, pero se hallan activamente reguladas por un proceso mediado por inmunocomplejos (complejo antígeno-anticuerpo) o por células T supresoras. Las enfermedades autoinmunitarias aparecen como consecuencia de una alteración en este mecanismo regulador, de manera que se forman anticuerpos, inmunocomplejos o linfocitos T sensibilizados que actúan contra las células o los tejidos orgánicos propios. Ninguna de estas enfermedades es especialmente frecuente, pero dada su predilección por presentarse en la mujer en edad reproductiva, no es rara su asociación al embarazo. En alguna de estas enfermedades, como es el caso del lupus eritematoso sistémico o el síndrome antifosfolípido, es bien conocido su efecto nocivo sobre la gestación, pudiendo causar aborto, prematuridad, retraso de crecimiento, etc.

Factores uterinos

Las anomalías congénitas o adquiridas del útero pueden influir en la gestación dando lugar a un conflicto de espacio entre el útero que, debido a estas anomalías, tiene limitada su capacidad de crecimiento y distensión y el crecimiento normal del feto dando lugar a la APP.

Las anomalías congénitas más frecuentes son las derivadas del desarrollo o fusión incompleta de los conductos de Müller, que son los que en el embrión dan lugar al útero adulto. Esto origina diversas anomalías del útero y cérvix. Las malformaciones van desde el útero arcuato hasta el septo uterino total, o la existencia de un hemiútero cuando uno de los conductos de Müller no se desarrolla.

También los leiomiomas uterinos, que son tumores frecuentes en mujeres en edad reproductiva, dependiendo de la situación y tamaño, se han relacionado con la APP.

El hidramnios o el aumento anormal del volumen del líquido amniótico también puede dar lugar, por el aumento de la distensión de las fibras musculares uterinas, a una APP. El hidramnios puede observarse en caso de malformaciones fetales, isoimmunización grave y, en algunos casos, se presenta sin que exista una causa aparente.

Factores maternos

Cualquier patología importante que afecte al organismo materno, como por ejemplo, ciertas infecciones sistémicas secundarias a pielonefritis, se ha observado que se puede asociar al inicio de un parto prematuro.

También la hipertensión inducida por el embarazo con proteinuria se ha asociado al parto prematuro ya sea por indicación médica o espontáneamente. El mecanismo no está claro, pero quizás el vasoespasmo, con la consecuente rotura del endotelio vascular que ocurre en la preeclampsia, dé lugar a una isquemia, y ésta produzca como resultado un defecto de placentación, un DPPNI y en algunos casos una APP.

En la última década, el consumo de drogas ha aumentado de forma espectacular, esto se ha reflejado también en las mujeres que toman drogas durante la gestación. Se ha observado una incidencia de parto prematuro del 21% en consumidoras de cocaína frente al 1% del grupo control. Estos resultados han llevado a algún autor a considerar el realizar un estudio toxicológico sistemático a las gestantes con APP.

Algunos cambios en las prácticas y cuidados perinatales han supuesto en los últimos años un incremento de gestaciones por parte de madres con patologías, a las que anteriormente se les desaconsejaba el embarazo (diabetes, cardiopatías, infección por VIH, etc.). Este aspecto puede estar influyendo también en el incremento de prematuros inducidos médicamente.

Los factores maternos que comprenden todos los descritos en este apartado se asocian hasta en un 10% de la gestante con APP.

Traumatismos

Cualquier traumatismo de importancia que sufra una gestante puede desencadenar dinámica uterina; esto se cree que es debido a la secreción por las glándulas suprarrenales maternas de adrenalina y nora-

drelina que pueden actuar sobre la musculatura lisa del útero produciendo contracciones. Igualmente, se ha evidenciado que cuando una gestante es sometida a una intervención quirúrgica, sobre todo si ésta es abdominal, también puede aparecer dinámica uterina y posible amenaza y parto prematuro. Se sugiere que el estrés quirúrgico, al igual que en otras circunstancias, y a través de un mecanismo catecolaminérgico o por modificaciones en la secreción de cortisol o corticotrofina, sea el responsable de la prematuridad.

El porcentaje de APP asociado a un traumatismo varía entre un 5 y un 8%.

Anomalías fetales

La presencia de malformaciones fetales importantes o de defectos cromosómicos mayores se asocia a prematuridad, tanto por indicación médica como espontáneamente.

La asociación con la APP se relaciona más que con la malformación propiamente dicha, con las consecuencias que ésta produce en la gestación. Así tenemos que las malformaciones fetales se asocian frecuentemente a la presencia de hidramnios, que como hemos comentado anteriormente puede ser un desencadenante de la APP.

También es posible que si la malformación fetal consiste en una gran tumoración que crece de una manera desproporcionada con el tamaño fetal, como es el caso de algunos teratomas, provoque un aumento del volumen fetal y, por tanto, una sobredistensión uterina que dé lugar a un parto prematuro.

Las malformaciones fetales se han asociado a la APP en un 6% de las gestantes.

Idiopática

Este grupo comprende las gestantes con APP en las cuales no se identifica ninguna causa aparente que pueda desencadenar la misma. El porcentaje de gestantes incluidas en este grupo depende de lo minucioso que se sea en la búsqueda de las mismas.

Como podemos observar, si analizamos cuidadosamente a toda paciente con APP, podemos encontrar en la mayoría de los casos una o más causas desencadenantes del proceso. Lo difícil es saber hasta qué punto influyen las mismas en el desencadenamiento del parto. Lo que está claro es que la APP parece ser debida a varios factores, y la comprensión y diagnós-

tico de los mismos nos debe ayudar a la mejora del tratamiento.

También, como *puntos discutibles*, cabe incluir los factores mal llamados predisponentes, y que lo único que evidencian es una asociación estadística con la eventualidad estudiada.

FACTORES PREDISPONENTES

Probablemente debido a que no se conocen con exactitud las causas que a nivel bioquímico o molecular desencadenan la APP, muchos autores han mostrado interés en el estudio de los factores epidemiológicos de la prematuridad y han descrito numerosas asociaciones sobre características demográficas, sociales y médicas, que se presentan en las gestantes con parto pretérmino.

A pesar de los esfuerzos realizados en este sentido, muchos de los estudios que se han llevado a cabo buscando factores que se asocian a la prematuridad presentaban problemas de diseño, como un número pequeño de gestantes, o se tomaban gestantes de distintas poblaciones, o el número de variables estudiadas eran pocas, etc.

Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, encontramos en la literatura numerosos estudios epidemiológicos que han observado las características maternas que se asocian a la APP. El objetivo de estos estudios es identificar un grupo de riesgo, sobre el cual poder actuar preventivamente. De igual manera que parece haber unos factores causales que pueden determinar el inicio de la APP; parece ser que éstos no se presentan de la misma forma en toda la población, sino que hay determinados grupos de gestantes en los que la APP es más frecuente y no sólo eso si no que, con frecuencia, esta situación se puede volver a repetir en una misma gestante en un posterior embarazo.

Edad

La edad materna se ha observado que tiene una asociación estadísticamente significativa con la APP y el parto prematuro. Las gestantes con una edad inferior a 20 años y especialmente las madres adolescentes tienen mayor riesgo de presentar una amenaza de parto prematuro. De todas maneras, la edad en las gestantes adolescentes se cree que no es un factor independiente, si no que se asocia a otras características de la ges-

tante como nivel social, estilo de vida, etc. También las gestantes mayores de 35 años presentan una mayor tasa de prematuridad, pero esto se produce en la mayoría de los casos por indicación médica debido a problemas que presente la gestante.

Cabe considerar, sin embargo, que tras la edad materna pueden subyacer otros mecanismos sociales, psicológicos, etc. Culturalmente, el embarazo en madres adolescentes de países desarrollados puede suponer una situación estresante, falta de apoyo, un bajo nivel de ingresos, un seguimiento incompleto del embarazo, etc. Una posible explicación de la mayor prevalencia de prematuridad entre las madres mayores de 34 años puede ser una mayor utilización de las técnicas de estimulación hormonal y de reproducción humana asistida, tal como parece indicar el hecho de que las gestaciones múltiples se incrementan a edades maternas superiores.

Gestación múltiple

En la última década, el número de gestaciones múltiples se ha visto incrementado en los países desarrollados. Este mismo fenómeno se observa en España entre los años 1975 y 2001. Así, mientras la prematuridad entre las gestaciones únicas se ha incrementado en un 61,0%, las gestaciones gemelares han experimentado un crecimiento del 168,4%, siendo para las gestaciones múltiples de orden superior, de un 615,8%.

El impacto de la gestación múltiple sobre la prematuridad es innegable, así por ejemplo, en Cataluña en el año 2002 se produjo un 4,0% de nacimientos de estas gestaciones. Un 55,8% de los nacidos vivos de gestación múltiple fueron prematuros, un 12,1% de los cuales nacieron antes de las 32 semanas. Por otra parte, la aportación de la gestación múltiple a la prematuridad, en Cataluña, supone un 27,1% del total de nacidos vivos prematuramente, mientras que en el caso de los nacidos a término sólo supone un 2,1%.

Una de las posibles razones del incremento de gestaciones múltiples puede estar relacionada con los tratamientos hormonales para estimular la ovulación y con las técnicas de reproducción humana asistida. En Cataluña (2002), el porcentaje de gestaciones múltiples se incrementa conforme avanza la edad materna (< 20 años = 1,3%; de 20 a 34 años = 3,7%; >34 años = 5,6%). En este sentido, algunos autores han estimado que aproximadamente un 30-50% de las gestaciones gemelares y al menos el 75% de las gestaciones

de trillizos tienen lugar tras tratamientos de fertilidad, en madres de edad avanzada.

Baja estatura

Una estatura inferior a 155 cm se ha relacionado también con un aumento de la tasa de prematuridad, aunque algún autor opina que este factor está más relacionado con el bajo peso al nacimiento que con la prematuridad en sí. También se ha observado que la baja estatura, al ajustarlo a otros factores demográficos, especialmente al peso, perdía su significancia como factor de riesgo de APP.

Bajo peso materno

Este factor ha mostrado una fuerte asociación con el parto prematuro, sobretodo cuando el peso es inferior a 55 kg en la semana 20 de gestación.

Historia reproductiva

Paridad

El número de gestaciones previas es un factor de riesgo para presentar una APP.

Las gestantes nulíparas tienen mayor riesgo, y también las gestantes con un número de partos igual o superior a tres verá aumentado el riesgo de prematuridad.

Abortos previos

La historia previa de abortos se ha asociado a una mayor tasa de partos prematuros.

Pérdidas fetales

Este factor parece estar más asociado a la prematuridad por indicación médica que a la presentación de una APP espontánea.

Partos prematuros

Muchos autores han observado que la historia previa en una gestante de partos prematuros es un factor de riesgo importante de que se repita este hecho. En realidad, éste es uno de los factores más potentes de riesgo de PP. En todas las casuísticas se identifica este factor. La explicación podría radicar en que en estas pacientes existiría una expresión génica que actuase sobre algún paso involucrado en la fisiopatología del inicio del parto prematuro. Hoy día existen diversos estudios que así lo sugieren.

Como podemos ver, en general, una historia previa de malos antecedentes obstétricos será un factor de riesgo a tener en cuenta en una mujer de cara a una nueva gestación.

Sexo del feto

Algunos autores han señalado una mayor prevalencia de varones entre los prematuros, acentuándose dicha asociación entre los nacimientos prematuros espontáneos.

Baja clase social (III, IV o V)

La clase social baja también se asocia, con fuerza, al parto prematuro, aunque cuando se hace un análisis multivariable este factor parece perder fuerza. Esto es debido a que la baja clase social se asocia a otros factores que ya de por sí pueden aumentar el riesgo de que se presente un PP y que además están relacionados más directamente con este hecho, como pueden ser: corta edad de la gestante, bajo peso y hábitos tóxicos, como el tabaco, mal control prenatal, aumento de incidencia de infecciones, etc.

Sangrado vaginal

El sangrado vaginal tardío es uno de los factores que presentan una asociación más frecuente con el parto pretérmino, con una *odds ratio* de 5,91. Esto no es sorprendente, porque el sangrado tardío durante la gestación (hemorragia anteparto) suele hacer necesaria la intervención médica y, en muchas ocasiones, la finalización de la gestación.

El sangrado vaginal precoz también se ha relacionado con el parto prematuro. Esta asociación, que ha sido descrita por varios autores, puede sugerir que los problemas producidos durante la implantación del embrión pueden posteriormente tener efectos negativos sobre la gestación.

Empleo

No parece tener relación con la tasa de prematuridad si se analiza como factor independiente. Sin embargo, determinados empleos tienen con más frecuencia partos prematuros, al compararlo con gestantes que no trabajaban. Factores como el ruido, la distancia del domicilio al trabajo, las horas de bipedestación, etc., son factores que influyen en la fatiga de la gestante, y se ha podido observar cómo a mayor fatiga, mayor probabilidad de parto pretérmino. Por otro lado, las si-

tuaciones estresantes en el trabajo, como el personal sanitario de cuidados intensivos o de los servicios de urgencias, especialmente si trabajan de noche, también tienen mayor incidencia de parto pretérmino.

No debe olvidarse que las condiciones laborales, y las posibilidades de mejorarlas, están muy asociadas al nivel socioeconómico de las personas.

Tabaco

El tabaco ha demostrado tener una relación dosis dependiente con la APP, de manera que las gestantes cuanto más fuman más riesgo tienen de presentar un parto prematuro. De ahí la importancia de que la mujer deje de fumar durante el embarazo, y si no lo consigue, que por lo menos reduzca significativamente el número de cigarrillos fumados. Para las mujeres que han dejado de fumar durante el primer trimestre el riesgo relativo (RR) de prematuridad es de 1,6. Para aquellas mujeres que han dejado de fumar antes de la concepción el RR es muy similar a aquellas mujeres que nunca han fumado. Así, el riesgo entre tabaco y prematuridad está en relación directa con el número de cigarrillos durante la gestación y no tanto con el tabaquismo anterior.

De hecho, el embarazo supone un momento de especial motivación, por parte de las gestantes, para dejar de fumar. Aproximadamente, un 20% de las mujeres embarazadas abandonan espontáneamente el tabaquismo antes de cualquier contacto con los servicios sanitarios. Por ello, sería muy importante por parte de los profesionales sanitarios incrementar esta tasa de cesación y mantenerla tras el parto. Eso tendría repercusiones positivas en la prematuridad dada la alta prevalencia de consumo de tabaco entre las mujeres en edad fértil de nuestro país.

La contaminación ambiental, niveles excesivos de dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono en el ambiente, se han asociado recientemente con la prematuridad, así como otros resultados adversos de la gestación. Algunos autores han estimado que el riesgo de prematuridad se incrementaba en un 25% para aquellas gestantes expuestas a un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de dióxido de nitrógeno durante el primer trimestre de la gestación.

Otros factores

Diversos autores han encontrado asociación entre la experimentación materna de racismo y/o violencia

y la prematuridad. No obstante, este tipo de vivencias son factores estresantes que pueden poner en marcha otro tipo de factores (psicológicos, comportamentales, etc.) que pueden precipitar una interrupción prematura de la gestación.

Micronutrientes. Algunos autores han asociado la carencia de determinados micronutrientes a las gestantes con la prematuridad. En este sentido, se ha asociado una dieta pobre en hierro, ácido fólico, cinc, vitamina A, etc. Aunque sería necesario recoger más evidencias sobre estos aspectos.

El *estrés* es otro de los factores asociados a la prematuridad. Los primeros estudios realizados encontraban resultados contradictorios. Sin embargo, posteriormente una mejor definición del estrés y la utilización de instrumentos más efectivos para su medida han puesto de manifiesto la importancia de este factor en la prematuridad. Estudios recientes han demostrado que debe estudiarse el estrés percibido por la gestante. Así mismo debe prestarse atención a las condiciones estresantes crónicas (dificultades económicas o de relación con la pareja, vivienda no confortable, etc.) y no tanto a eventos estresantes agudos (defunción familiar, etc.). Para las mujeres que manifestaban un estrés percibido se encontró el doble de riesgo de prematuridad respecto a aquellas que no referían estrés percibido.

Recientemente, se está recogiendo evidencia sobre los posibles mecanismos psicofisiológicos por los que el estrés puede incidir en la interrupción prematura de la gestación. En este sentido, la exposición a situaciones estresantes crónicas, puede llegar a erosionar la «resistencia personal» o la capacidad de resistencia de las personas, dados su nivel de autoestima, optimismo y su confianza en poder cambiar las cosas. Cuando eso ocurre, se pueden elevar los niveles de hormona liberadora de corticotropina, con acciones directas en útero y cérvix, facilitando un parto prematuro.

PUNTOS NO DISCUTIBLES

Hay algunos datos que hoy día han llegado al nivel de evidencia adecuado como para poderlos admitir como no discutibles. Entre estos estaría el papel de la infección en la etiología del parto pretérmino. El motivo para ello se basa en las evidencias que existen que implican la infección como una causa de amenaza y/o parto pretérmino, y éstas son:

Infección del tracto urinario

La infección del tracto urinario (ITU), aún en forma de bacteriuria asintomática o pielonefritis, es asociada con PP, tal como se mencionó con anterioridad. Algunas evidencias indican que la ITU es simplemente un marcador de colonización anormal del tracto genital y que el beneficio observado al tratar la ITU, no es solo tratar la infección sino también, inadvertidamente, corregir la colonización anormal del tracto genital.

Datos retrospectivos

Análisis retrospectivos de más de mil muertes neonatales consecutivas han demostrado que muchos de estos niños murieron a causa de neumonía congénita, un porcentaje significativo de los cuales estaban asociadas a la presencia de corioamnionitis y un porcentaje significativo de éstos eran partos pretérmino. La conclusión al realizar estos análisis retrospectivos es que la infección fue la causa de TPP y PP.

Infección intraamniótica

Un 16% de mujeres con membranas intactas y TPP tienen cultivos positivos para bacterias en el líquido amniótico al obtener muestra por amniocentesis; si las membranas están rotas, cerca del 30% tendrán cultivos positivos.

Corioamnionitis

La corioamnionitis y todas las formas de sepsis neonatal, incluyendo la neumonía congénita, septicemia y meningitis, junto con la sepsis materna, la endometritis postparto y, en general, todas las infecciones son mucho más comunes después de un parto pretérmino que de un parto a término.

Enfermedad inflamatoria pélvica

Un antecedente en una paciente de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) o aún la presencia de un dispositivo intrauterino, sin presencia de infección, está asociado con un aumento de 2,4 veces de tener un PP o un TPP.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda secretada por el hígado en respuesta a la inflamación y no es específica para infección, pero entre las mujeres admitidas al hospital por TPP tienen con más frecuencia niveles de PCR elevados, al com-

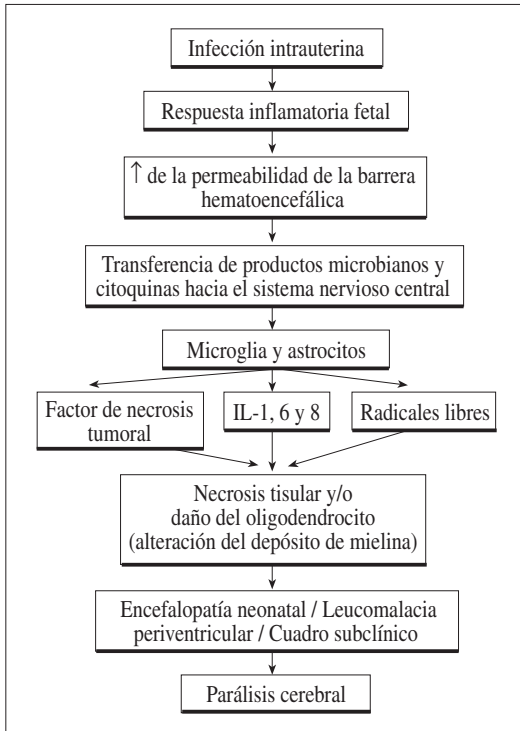


Figura 1. Esquema que resume el probable mecanismo implicado en la génesis del daño de la sustancia blanca periventricular en el contexto de infección intrauterina y parto prematuro.

pararlas con mujeres de la misma edad gestacional y sin TPP. Entre las mujeres que presentan niveles de PCR elevados, es más frecuente que el TPP sea refractario al uso de tocolíticos.

Otras evidencias que involucran a microorganismos específicos

La colonización por clamidia en el embarazo está asociada significativamente con el bajo peso al nacer y PPRM, pero no está asociada significativamente con el parto pretérmino (Fig. 1).

Las mujeres con una ligera colonización con estreptococo hemolítico del grupo B (GBS) en un cultivo recto-vaginal entre las semanas 23 y 26 de gestación, no presentan mayor riesgo de parto pretérmino que aquellas con cultivos negativos. En contraste, aquellas con una colonización abundante por esta bacteria, tienen un riesgo significativamente mayor de presentar hijos con bajo peso al nacer o tener un parto pre-

término, al compararlas con mujeres que no están colonizadas por el GBS.

La *Trichomonas vaginalis* (TV) en el embarazo está significativamente asociada con bajo peso al nacer y PP, pero no PPRM. Las mujeres que son negativas para VB y TV tienen un riesgo del 11% para PP, comparadas con el 12% de aquellas que eran positivas para VBN y negativas para TV, 14,4% de las mujeres que eran positivas para TV y negativas para VB y 17,3% de las que eran positivas para los cultivos de VB y TV (Fig. 2).

Tampoco es discutible el papel que tiene la infección e inflamación intrauterina en la morbilidad perinatal

La *infección intrauterina* (la invasión microbiana de la cavidad uterina) se encuentra frecuentemente asociada a prematuridad y condiciona un aumento significativo de la morbilidad materna y perinatal. Pueden subdividirse a su vez en *intra* o *extra-amnióticas*, en función de si existe o no invasión del líquido amniótico. En la práctica, usamos el término *infección intraamniótica* o *invasión microbiana del líquido amniótico* para referirnos a la presencia de un cultivo positivo en líquido amniótico. La *corioamionitis clínica* o *infección ovular clínica* se refiere a la presencia de un cuadro febril característico de origen utero-placentario (fiebre mayor a 37,8°C axilar, asociada a sensibilidad uterina, taquicardia materna y fetal, flujo uterino turbio y elevación del recuento de blancos en sangre materna). La corioamionitis histológica se define como la infiltración de las membranas por polimorfonucleares, con distintos grados de exudado subcoriónico y coriónico. El último anexo ovular en comprometerse es el cordón umbilical (*funisitis* u *onfalitis*).

Un 10 a 15% de las pacientes con trabajo de parto prematuro tienen cultivo positivo en líquido amniótico. Esta proporción se eleva a un 20-25% en aquellas que efectivamente terminan dando a luz un recién nacido prematuro. En las pacientes con RPM la infección intraamniótica ocurre entre el 30 y 50%, siendo más frecuente en aquellas que han iniciado trabajo de parto y en pacientes con oligoamnios.

Durante el curso de una infección intrauterina, diversas citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleuquinas 1, 6 y 8, etc.) e inhibitorias (receptor antagonista de la interleuquina-1, interleuquina-10 y el factor de crecimiento TGF-β) son secreta-

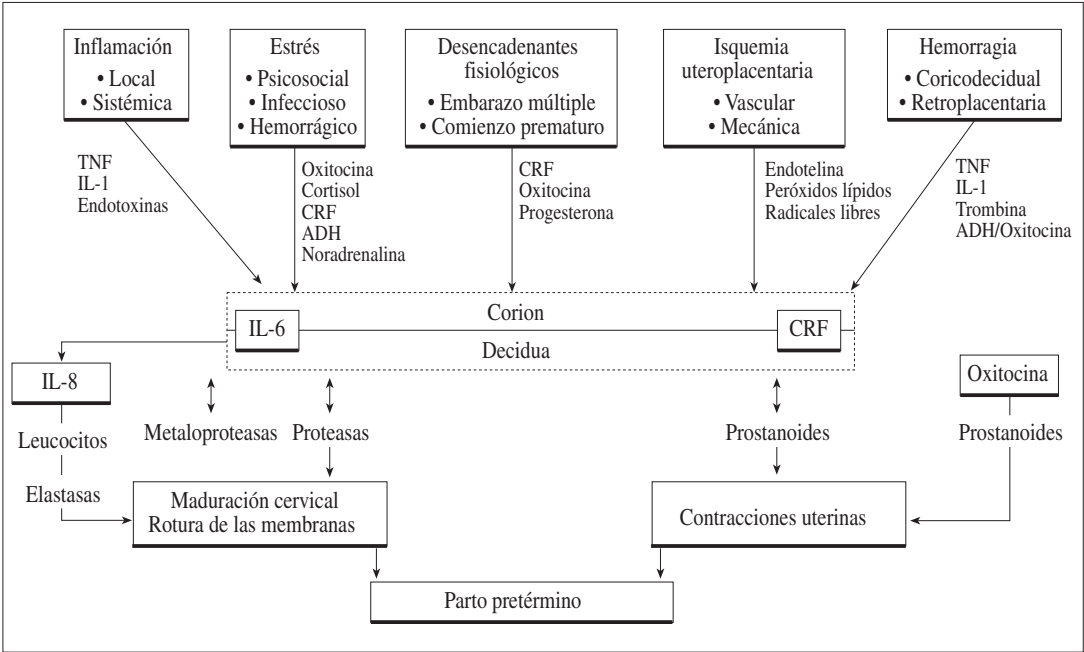


Figura 2.

das por la decidua, membranas y tejidos fetales. Las citoquinas proinflamatorias son capaces de estimular la producción de prostaglandinas en amnios, corion y decidua y de esta forma promover la aparición de contractilidad uterina. En otras circunstancias las citoquinas y otros mediadores favorecen la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMPs), una familia de enzimas (colagenasas, gelatinasas y estromalinas) que requieren de metales pesados (cinc) para degradar macromoléculas de la matriz extracelular. Junto con proteasas tales como la elastasa leucocitaria, estas enzimas pueden degradar las membranas ovulares y promover el desarrollo de una rotura prematura de membranas.

Otro punto no controvertido es la asociación epidemiológica entre infección intrauterina y daño cerebral, fruto de un estudio colaborativo perinatal realizado en Estados Unidos en la década de los ochenta. La asociación mejor estudiada es entre corioamnionitis clínica y parálisis cerebral. Un metaanálisis reciente muestra que la magnitud de esta asociación posee un *odds ratio* de 4,1, dejando a la corioamnionitis clínica como el predictor independiente antenatal más poderoso del estudio.

La explicación fisiopatológica de este hecho radicaría en el llamado síndrome de respuesta inflamatoria fetal (*fetal inflammatory response syndrome, FIRS*).

Un tercio de las pacientes con infección intraamniótica tienen *bacteremia fetal*, mientras que una proporción aún mayor de fetos (25-50%) presenta una respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por dramáticos cambios hematológicos junto con una elevación de las concentraciones de citoquinas, factores de crecimiento y metaloproteinasas en plasma fetal. Esta condición fisiopatológica se denomina síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS), una condición subclínica descrita originalmente en pacientes con riesgo elevado de parto prematuro (rotura de membranas de pretérmino y trabajo de parto prematuro). Se define como una elevación de interleuquina-6 mayor a 11 pg/ml en el plasma fetal.

La inmensa mayoría de los casos afectados por FIRS tienen un parto dentro de las siguientes 48 horas de realizado el diagnóstico, y poseen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones neonatales severas que fetos sin inflamación demostrable (78 *versus* 30%). Aunque este efecto es independiente de la

edad gestacional, debe recordarse que en pacientes con rotura de membranas de pretérmino y trabajo de parto prematuro, la incidencia de infección intraamniótica aumenta en edades gestacionales más precoces. La mayor parte (60-70%) de los fetos con FIRS está expuesta a una infección intrauterina, es destacable que hasta un tercio de los casos de FIRS tiene cultivos negativos en líquido amniótico. Este hecho sugiere que pueden existir otras condiciones capaces de evocar una respuesta inflamatoria fetal sistémica (isquemia, infecciones por virus, fenómenos inmunológicos, etc.).

La expresión histopatológica de la respuesta inflamatoria fetal es la inflamación del cordón umbilical (funisitis). Los recién nacidos con funisitis tienen un mayor riesgo de sepsis neonatal y complicaciones a largo plazo, como displasia broncopulmonar y parálisis cerebral.

Hay cierta controversia acerca del origen de los mediadores de la inflamación encontrados en el plasma de fetos afectados por FIRS. Se ha postulado que la fuente principal de estos mediadores sería la placenta y no el feto. Sin embargo, un estudio reciente de Gómez y cols. realizado en pacientes con corioamnionitis clínica y un grupo control muestra que, en pacientes con corioamnionitis, las concentraciones de citoquinas en el cordón umbilical fueron mayores en la arteria que en la vena umbilical, sugiriendo un origen predominantemente fetal. Como era esperable, las concentraciones fueron similares en ambos vasos en los controles.

Colectivamente, estos datos sugieren que el proceso fisiopatológico asociado al desarrollo de complicaciones neonatales tradicionalmente atribuibles a la prematuridad puede tener su origen antes del nacimiento del feto. Esta interpretación es consistente con observaciones que respaldan la asociación entre un proceso inflamatorio intrauterino y el desarrollo posterior de sepsis neonatal, distrés respiratorio, displasia broncopulmonar y, notablemente, leucomalacia periventricular, cuya presencia anticipa el desarrollo posterior de parálisis cerebral en el 60-80% de los casos.

La *leucomalacia periventricular* (LPV) es una lesión cerebral caracterizada por focos necróticos en la sustancia blanca próxima a los ventrículos laterales. Se presenta con una frecuencia de 7 a 25% en recién nacidos de menos de 1.500 g. Considerada por muchos años como una lesión cerebral isquémica del prematuro, actualmente se conoce su relación con infec-

ciones intrauterinas, maternas y neonatales. En efecto, la presencia de LPV se asocia con:

1. Infección/inflamación de la cavidad amniótica.
2. Corioamnionitis clínica e histológica.
3. Una elevación de las concentraciones de citoquinas en el cordón umbilical.
4. Sepsis neonatal.

Además, el tejido cerebral afectado por lesiones compatibles con LPV sobreexpresa citoquinas (interleuquinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral) y el fenómeno histológico de la LPV es reproducido en conejos cuando son expuestos a un insulto infeccioso.

Este grupo de observaciones nos ha llevado a postular la conexión etiopatogénica entre la inflamación intrauterina, FIRS y el desarrollo de alteraciones de la sustancia blanca en el feto (usualmente leucomalacia periventricular en el prematuro y encefalopatía neonatal en el niño término). El mecanismo que probablemente opera en estos casos se resume en la figura 1.

CONCLUSIÓN

Existen factores asociados a la presencia de parto pretérmino, algunos de los cuales pueden ser controlados, disminuyendo con ello la probabilidad de presentarse. Por otro lado, en la mayoría de esos factores se desconoce el mecanismo íntimo por el cual actúan. Existe base suficiente para destacar el papel preponderante de la infección como causa de amenaza y/o parto prematuro. A su vez, la infección es capaz de provocar el síndrome inflamatorio fetal que dependiendo de su intensidad, modulación y edad gestacional de presentación, puede producir un lesión tisular severa fetal con sobrevida (y, por tanto, resultar en complicaciones neonatales graves y/o secuelas a largo plazo) y/o la muerte del feto. Por estas razones, debe considerarse que el feto de pacientes con trabajo de parto prematuro o rotura prematura de membranas de pretérmino puede padecer un proceso fisiopatológico grave.

DIAGNÓSTICO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

La amenaza de parto pretérmino (APP) es el proceso clínico sintomático que sin tratamiento, o cuando éste fracasa, podría conducir a un parto antes de las 37 semanas completas de gestación.

El diagnóstico de la APP se basa en la existencia de contracciones uterinas, acompañadas o no de modificaciones cervicales, antes de la 37ª semana de gestación con independencia de cualquier otra sintomatología.

Esta definición ofrece dificultades prácticas:

- La mayoría de los síntomas que refieren las gestantes con una APP, como molestias en hipogastrio de tipo menstrual, dolor lumbar sordo, sensación de peso en la pelvis, aumento de la secreción vaginal, hemorragia genital discreta y/o percepción de contracciones uterinas, son inespecíficos y difíciles de diferenciar de los síntomas habituales del embarazo.
- La presencia de contracciones uterinas antes del término del embarazo no siempre indica el comienzo del parto.
- El diagnóstico de los cambios cervicales requiere al menos realizar dos exploraciones separadas por un intervalo de tiempo, salvo que ya existan en el momento de la primera exploración.

Contracciones uterinas

Es difícil diferenciar entre las contracciones uterinas que van a causar, en el caso de persistir, modificaciones progresivas del cuello uterino de las contracciones de Braxton-Hicks que existen en numerosos embarazos que finalizan al término de la gestación. De las mujeres que acuden a un servicio de urgencia con una gestación pretérmino refiriendo «tengo contracciones», alrededor de un 60% continúan con su gestación sin necesidad de tratamiento tocolítico, un 15% continúan con la gestación tras recibir tratamiento uteroinhibidor y un 25% dan a luz en 48 horas con o sin tratamiento tocolítico.

La valoración de la actividad uterina debe ser lo más objetiva posible; no es suficiente, aunque siempre debe ser valorada, con la impresión subjetiva de la gestante. La palpación abdominal o la cardiocografía externa son los métodos disponibles. Ambos nos informan de la frecuencia y duración de las contracciones uterinas, pero no de su intensidad. Se considera que existe una actividad uterina que puede conducir al nacimiento pretérmino cuando existen 4 contracciones uterinas de más de 30 segundos de duración, palpables y percibidas como dolorosas por la mujer en 20 minutos o alternativamente 8 en 60 minutos.

Cambios cervicales

Los cambios cervicales objetivados mediante el tacto vaginal son el elemento clave en el diagnóstico de la APP. Se debe valorar la dilatación, borramiento, posición y consistencia del cuello. Para objetivar los hallazgos se pueden utilizar la puntuación de Bishop. Se puede considerar que existen cambios cervicales que pueden conducir al parto pretérmino cuando existen un borramiento cervical igual o superior al 80% y una dilatación cervical igual o superior a 2 cm. Alternativamente se puede utilizar como criterio una puntuación de Bishop igual o superior a 6.

MARCADORES DE RIESGO

Marcadores ecográficos

La evaluación ultrasónica transvaginal del cuello uterino es una exploración más objetiva. El borramiento cervical evoluciona en dirección craneocaudal de forma secuencial hasta que se unen los orificios cervicales interno y externo. Durante este proceso el cuello uterino se acorta y la imagen del canal cervical pasa de tener la forma de la letra T, a la Y, V y U sucesivamente según el proceso avanza (cuello en túnel o embudo). En la mujer con síntomas sugerentes de APP el riesgo de que evolucione hacia el parto aumenta cuanto menor es la longitud cervical (< 25 mm), cuando existe un cuello tunelizado y cuando las membranas amnióticas se introducen en el canal cervical.

Marcadores bioquímicos

La fibronectina fetal es una glucoproteína de alto peso molecular producida por el corion. Es probable que participe en la adherencia de la placenta y las membranas de la decidua. El aumento de la fibronectina fetal parece indicar el despegamiento de las membranas fetales de la decidua, por lo que puede ser útil para identificar a la mujer que va a iniciar de forma espontánea el parto. En mujeres con síntomas y signos sugerentes de APP una prueba negativa (< 50 ng/ml) se asocia con un riesgo de parto pretérmino en las dos semanas siguientes inferior al 1%, esto es, su valor predictivo negativo es alto, mientras su valor predictivo positivo es relativamente bajo. Es más útil para descartar que para identificar la APP verdadera y evitar la hospitalización y el tratamiento innecesario.

El factor de crecimiento tipo insulina fosforilada unida a proteína 1 (*insulin-like growth factor binding protein-1* o *phIGFBP*) es segregado por la decidua y se filtra en la secreción cervical cuando las membranas fetales se despegan de la misma. Esta prueba es muy prometedora ya que junto con su rapidez y fácil utilización parece tener un valor predictivo negativo alto (89%) y un elevado valor predictivo positivo (94%), aunque la experiencia es escasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod* 2002;**17**: 2762-8.
2. Jané M, Nebot M, Badi M, Berjano B, Muñoz M, Rodríguez MC, Querol A, Cabero L. Factores determinantes del abandono del hábito tabáquico durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2000;**114**:132-5.
3. Maroziene L, Grazuleviciene R. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population based study. *Environ Health* 2002; 9
4. King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *Nutr* 2003;**133**:173S-1736S.
5. SEGO Protocolo Asistencial nº 10. *Amenaza de parto pretérmino*. 2004.
6. Fabre E. *Manejo clínico del parto prematuro*. Ponencia presentada al XXVII Congreso Nacional de la SEGO. Santander, 11 de Junio 2003.
7. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;**80**: 546-51.

Prematuridad: diagnóstico ecográfico y bioquímico

M. Palacio

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro espontáneo afecta entre un 7-11% de las gestaciones de menos de 37 semanas y a un 3-4% de gestaciones de menos de 34 semanas. Los avances en medicina perinatal no han disminuido esta incidencia, pero se han estandarizado estrategias que reducen las complicaciones asociadas a esta prematuridad. La utilización de corticosteroides, la posibilidad de un transporte *in utero* y la aplicación de cerclajes profilácticos en pacientes seleccionadas de elevado riesgo intervienen en el manejo óptimo de la paciente de riesgo. De cualquier modo, la correcta identificación de las pacientes con riesgo real de parto prematuro es el punto clave para evitar el sobretratamiento de pacientes con riesgo *a priori* (parto pretérmino anterior, dinámica uterina clínica pero no efectiva, etc.) o el infratratamiento de pacientes sin antecedentes o clínica de riesgo. La optimización de los recursos sanitarios: las pruebas complementarias utilizadas (ecografía, tests bioquímicos, etc.) y las intervenciones profilácticas (cerclaje) deben ser valoradas frente a los gastos sanitarios que genera un ingreso hospitalario innecesario, una estancia media excesivamente larga o los cuidados requeridos por un parto prematuro extremo.

Existen diferentes tests que se han descrito como predictores del parto pretérmino espontáneo. La detección de infecciones cervicovaginales, la infección amniótica subclínica y el embarazo múltiple han sido propuestos como factores de riesgo y han sido expuestos en otro capítulo. Parámetros bioquímicos como la fibronectina, las interleuquinas y otras sustancias también pueden jugar un papel en la detección de

pacientes de riesgo. Finalmente, la exploración del cérvix uterino mediante ecografía también puede aportar datos sobre la predicción de parto prematuro en determinadas pacientes.

Sin embargo, para evaluar estos indicadores cabe diferenciar dos situaciones con implicaciones clínicas muy diferentes. Por una parte tenemos las pacientes no sintomáticas, en las cuales podríamos hallar datos que nos sugieran un riesgo aumentado de parto prematuro. En este grupo podríamos plantearnos realizar una profilaxis antes de la aparición de la clínica. Por otra parte tenemos un grupo de pacientes sintomáticas que presentan clínica de dinámica uterina y entre las que sería necesario diferenciar las que van a requerir una tocolisis intensiva e ingreso, de las que pueden seguir un manejo menos exhaustivo.

1. ¿Qué métodos ecográficos y bioquímicos se han descrito para la predicción del parto pretérmino?
2. ¿Debe implementarse un *screening* en el segundo trimestre para detección de pacientes de riesgo elevado? ¿Si es que sí, en qué semanas debe realizarse este *screening*? ¿El *screening* debe realizarse en la población general o solamente en la población de riesgo? ¿Qué se entiende por población de riesgo?
3. ¿En qué pacientes debe aplicarse un cerclaje profiláctico? ¿Qué resultados tiene la aplicación de un cerclaje en pacientes de riesgo?
4. En pacientes sintomáticas, ¿las determinaciones ecográficas o bioquímicas nos permiten diferenciar una población de bajo riesgo que pueda be-

neficiarse de una alta precoz o de tratamiento ambulatorio inicial?

5. La información que podemos obtener de la ecografía o de los parámetros bioquímicos, ¿es superior a la que podemos extraer de la exploración clínica (Bishop) únicamente?

DISCUSIÓN

Métodos ecográficos y bioquímicos descritos para la predicción del parto pretérmino

La exploración ecográfica del cérvix uterino ha sido descrita en numerosos trabajos durante la década de los 90 como de utilidad para la predicción del parto pretérmino. Inicialmente se dió más importancia a criterios cualitativos, como la presencia o no del *funneling* o embudización, pero en los últimos años ha cobrado importancia la medida del cérvix restante. El *funneling* sólo se considera una expresión «dinámica» del borramiento del cérvix. Por lo tanto, su ausencia en un cérvix corto no excluye el hecho de que se trata de una gestación de riesgo, sino que el borramiento del cérvix no se está produciendo en esos momentos. Así pues, la medición del cérvix restante parece ser el parámetro con mayor sensibilidad para la detección del parto pretérmino (referida en la figura 1 como «*canal length*») sin que la presencia o no de *funneling* mejore los resultados. Un factor limitante en la comparación de los estudios disponibles es la falta de estandarización en la edad gestacional en el momento de la exploración y el punto de corte de la longitud cervical a considerar. La edad gestacional en el momento de la exploración varía entre 14 y 30 semanas y la longitud cervical que se considera de riesgo oscila entre < 30 mm, < 25 mm y < 15 mm según los autores. La sensibilidad para el parto pretérmino < 32 semanas de un cérvix < 25 mm es de 19-82% con un valor predictivo positivo del 6-70%. Sin embargo, el valor predictivo negativo que se refiere en la literatura es uniformemente muy elevado (86-91%).

Por el momento, resulta claro que el riesgo de parto pretérmino es inversamente proporcional a la longitud cervical. Por lo tanto, el hallazgo de un cérvix < 25 o < 15 mm en el segundo trimestre, entre las 14 y 24 semanas debe ser considerado como de riesgo.

La medición de la longitud cervical mediante ecografía transperineal o translabial ha mostrado resulta-

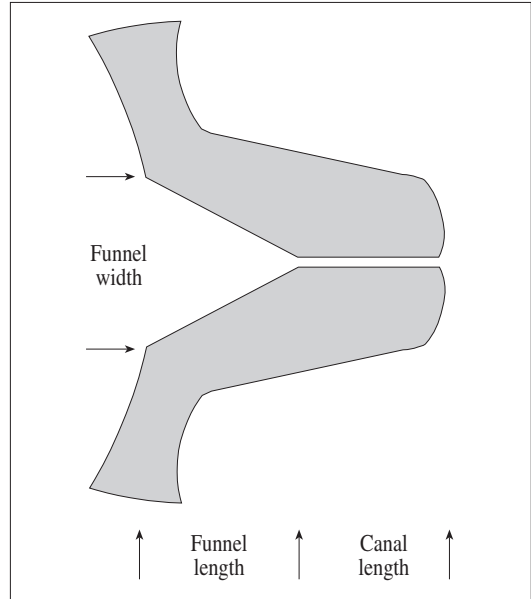


Figura 1.

dos comparables a la ecografía transvaginal. La medición mediante ecografía transabdominal presenta limitaciones, como la necesidad de repleción vesical, la falsa elongación del cérvix por la misma, la interposición de partes fetales o la mala visualización. Sin embargo, puede ser utilizada como primer eslabón en la exploración cervical.

Diferentes marcadores bioquímicos han sido referidos en asociación al parto pretérmino: alfa-fetoproteína, fosfatasa alcalina, hCG, progesterona, prolactina, PCR, citoquinas (TNF-alfa, IL1 y IL6), colagenasas, CRH, fibronectina, estriol, GCSF, IGFBP y matrix metalloproteinasa. De todos ellos, las citoquinas se han relacionado con la presencia de infección subclínica y serán expuestas en otro capítulo. La fibronectina presenta resultados dispares en la literatura pero parece ser el parámetro bioquímico más estudiado. El resto está en estudio o no ha presentado resultados prometedores. La fibronectina es una proteína de la membrana basal producida por el trofoblasto. Se ha descrito como el «pegamento» entre las membranas y la decidua. Pueden hacerse determinaciones cuantitativas o cualitativas. En el mercado hay disponible un «kit» que determina concentraciones > 50 ng/mL las cuales se han relacionado con un mayor riesgo de parto pretérmino. La sensibilidad descrita oscila entre un

43-90% con un valor predictivo positivo entre un 13-43%. Precisamente su valor clínico reside en su fácil determinación y el elevado valor predictivo negativo (81-98%) que puede evitar intervenciones innecesarias. Sin embargo, cabe considerar falsos positivos inducidos por exploraciones vaginales anteriores, contaminación por sangre materna y relaciones sexuales en las últimas 24 horas.

¿Debe implementarse un *screening* en el segundo trimestre para detección de pacientes de riesgo elevado?

Un buen método de *screening* debe presentar una elevada sensibilidad (pocos falsos negativos) y una elevada especificidad (pocos falsos positivos). El valor predictivo positivo y negativo dependen de la prevalencia de la condición (parto pretérmino) en la población estudiada. Por lo tanto, cuando se analiza la literatura es necesario saber si estamos hablando de población de alto riesgo (alta prevalencia de parto pretérmino: parto pretérmino anterior, cirugía cervical, raza afro-caribeña, fumadora, etc.) o de población general (baja prevalencia de parto pretérmino).

La prevalencia de un cérvix extremadamente corto: < 15 mm en el segundo trimestre es un hallazgo infrecuente (< 2%). La sensibilidad que este hallazgo tiene para la detección del parto pretérmino < 32 semanas oscila entre un 8-58%. Aunque la especificidad es muy elevada (99%), con esta baja sensibilidad el método de *screening* en la población general no resultaría válido como tal.

Por otra parte, no hay acuerdo sobre en qué momento de la gestación debe realizarse la exploración, pero parece claro que las mediciones realizadas en edades gestacionales más tardías predicen mejor el riesgo de parto pretérmino.

Los resultados disponibles en cuanto al test de la fibronectina aplicados en población general refieren asimismo una relativa baja sensibilidad (43-68%) con valor predictivo positivo entre 18-43%. Así pues, al igual que para la medición del cérvix, la detección de fibronectina no parece ser un buen método de *screening*, debido a la baja sensibilidad del método.

¿En qué pacientes debe aplicarse un cerclaje profiláctico?

Aunque se ha demostrado que el cerclaje alarga de manera objetiva la longitud cervical, siguiendo el prin-

cipio de que un buen método de *screening* (cérvix corto) debe de llevar a una acción terapéutica (cerclaje) para evitar la condición (parto pretérmino), nos encontramos con que la eficacia del cerclaje para prevenir el parto pretérmino es una cuestión controvertida. Algunos estudios han demostrado una reducción de hasta 10 veces (de un 52 a un 5%) en la incidencia de parto pretérmino < 32 semanas con la aplicación del cerclaje en pacientes con cérvix < 15 mm. Por el contrario, otros estudios no han demostrado diferencias significativas entre el grupo tratado con reposo y el grupo de gestantes tratado con cerclaje (34% de parto pretérmino < 34 semanas).

En un trabajo prospectivo randomizado en el que se compara el beneficio o no del cerclaje ante el hallazgo de un cérvix corto (en población de bajo riesgo por otros motivos), no se demostró el beneficio del cerclaje profiláctico. Parece ser, pues, que el cerclaje quedaría reservado sólo a pacientes con muy alto riesgo (por dos o más partos pretérmino anteriores) y que, además, presentan un cérvix corto.

En pacientes sintomáticas ¿las determinaciones ecográficas o bioquímicas nos permiten diferenciar una población de bajo riesgo que pueda beneficiarse de una alta precoz o de tratamiento ambulatorio inicial?

Dado que tanto la medición del cérvix como la fibronectina presentan un elevado valor predictivo negativo (81-95%) para el parto pretérmino < 7 días o < 34 y 37 semanas, ambas pruebas resultan un buen método para discriminar las pacientes sintomáticas que pueden beneficiarse de un manejo menos exhaustivo.

Por otra parte, la fibronectina y la longitud cervical < 26 mm parecen mostrar resultados similares en cuanto a la sensibilidad (70 y 75%), especificidad (70 y 73%), valor predictivo positivo (45 y 50%) y negativo (86 y 89%) para el parto pretérmino cuando se aplican a pacientes sintomáticas. Aunque existen estudios con resultados contradictorios, la utilización de ambos tests conjuntamente mejoraría discretamente el valor predictivo positivo y el negativo (que llega a ser de hasta un 94%).

En cuanto a la inminencia del parto prematuro, una longitud cervical superior a 15 mm en una paciente sintomática tiene sólo un 1-2% de parto en los próximos 7 días. Por lo tanto, pacientes sintomáticas con

longitud cervical mayor de 15 mm deben ser tratadas con menor agresividad o quizá no tratadas. Del mismo modo, este punto de corte puede ser utilizado para agilizar el alta de las pacientes. No existen estudios utilizando este punto de corte en concreto, pero sí existe una serie propia en la que se demuestra que la utilización de un punto de corte de 25 mm para discriminar pacientes de bajo riesgo disminuye significativamente la estancia hospitalaria.

La información que podemos obtener de la ecografía o de los parámetros bioquímicos, ¿es superior a la que podemos extraer de la exploración clínica (Bishop) únicamente?

En pacientes asintomáticas se ha demostrado la superioridad de la medición del cérvix para la detección de pacientes con riesgo de parto pretérmino. En pacientes que presentan clínica de amenaza de parto prematuro, la longitud cervical es superior al Bishop en aquellas pacientes con Bishop bajos en las que no se puede valorar adecuadamente la longitud del canal por el tacto. En aquellas pacientes con Bishop altos (de 6 o más), en las que existe dilatación del canal cervical, la ecografía no parece añadir información al tacto vaginal.

PUNTOS NO CONTROVERTIDOS

1. La longitud cervical medida por ecografía transvaginal y el riesgo de parto pretérmino siguen una correlación inversa.
2. La prevalencia de un cérvix corto < 15 mm en la población general es muy baja (< 2%). La prevalencia de un cérvix < 25 mm oscila entre un 2-8%.
3. La sensibilidad de ambos tests (longitud cervical y fibronectina) en pacientes asintomáticas para la detección de pacientes con riesgo de parto prematuro es muy baja si queremos evitar los falsos positivos. Este hecho hace que *a priori* no sean un buen método de *screening* para la población general.
4. No ha sido comprobada la utilidad del cerclaje en pacientes de bajo riesgo que presentan como hallazgo un cérvix corto.
5. Ambas pruebas presentan un excelente valor predictivo negativo para parto pretérmino en pacientes asintomáticas con factores de riesgo como en pacientes sintomáticas. Este hecho puede ayudar

a evitar intervenciones innecesarias y disminuir estancias hospitalarias en ambos grupos. Esta conclusión está claramente expuesta en una reciente editorial de Colombo (*BMJ* 2002;325:289-90): *Predicting spontaneous preterm birth: fetal fibronectin and ultrasonography help to rule out labour, not rule it in*. Es decir, «la fibronectina fetal y la ecografía nos ayudan a excluir el parto pretérmino espontáneo, no a predecirlo».

BIBLIOGRAFÍA

1. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal medicine Units Network. *N Engl J Med* 1996;**334**: 567-72.
2. To MS, Skentou AW, Liao A, Cacho A, Nicolaidis KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;**18**:200-203.
3. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blacwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length < 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:1458-67.
4. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998;**92**:902-7.
5. Rozenberg P, Gillet A, Ville Y. Transvaginal sonographic examination of the cervix in asymptomatic pregnant women: review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;**19**:302-11.
6. Odibo AO, Ural SH, Macones GA. The prospects for multiple-marker screening for preterm delivery: does transvaginal ultrasound of the cervix have a central role? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;**19**:429-35.
7. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;**12**:312-17.

8. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan K. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ* 2002;**325**:301-4.
9. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Das AF, Caritis SN et al. for the NICHD. The Preterm Prediction Study: Can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**:652-5.
10. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:1106-12.
11. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: Why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:1098-105.
12. To MS, Alfirevic Z, Heath VCF, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**363**:1851.
13. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y et al. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**:196-9.
14. Giles W, Bisits A, Knox M, Madsen G, Smith R. The effect of fetal fibronectin testing on admissions to a tertiary maternal-fetal medicine unit and cost savings. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:439-42.
15. Gómez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, Gonzalez R, Espinoza J, Iams JD, Edwin S, Rojas I. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:350-9.
16. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;**21**:552-5.
17. Sanin-Blair J, Palacio M, Delgado J, Figueras F, Coll O, Cabero LL, Cararach V, Gratacós E. Impact of ultrasound cervical length assessment on duration of hospital stay in the clinical management of threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**24**:756-60.
18. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:723-30.
19. Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**171**:956-64.
20. Volumenije JL, Luton D, de Spirlet M, Sibony O, Blot P, Our JF. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopathic preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;**117**:33-7.

Manejo clínico del parto pretérmino y alternativas terapéuticas médicas y quirúrgicas

L. Cabero, F. Crispi

El parto prematuro está considerado como un síndrome heterogéneo multicausal al que el clínico debe enfrentarse teniendo presente las características de la gestación, simple o múltiple, y de la viabilidad fetal, feto muerto o con una malformación incompatible con la vida. Además, la existencia de complicaciones maternas y/o fetales clínicamente significativas o la causa del parto, si es electiva o secundaria a una intervención obstétrica, son datos que mediatizan el manejo clínico.

Cuando existe un cuadro clínico que orienta hacia una amenaza de parto prematuro, deben evaluarse varios parámetros. En primer lugar, la situación clínica mediante la historia clínica; posteriormente, debe realizarse una exploración general y la exploración genital, poniendo énfasis en las condiciones del cérvix, el estado de las membranas amnióticas y la presencia o no de hemorragia genital; debe obtenerse información de una eventual infección mediante cultivo recto-vaginal (estreptococo grupo B) y otros frotis y cultivos si los hallazgos clínicos así lo aconsejan. Así mismo, debe realizarse una estimación de la edad de la gestación ya sea en función de la fecha de la última regla o mejor, de los datos obtenidos en la exploración ecográfica realizada en la primera mitad del embarazo. Si la información es insegura o no está disponible se aconseja realizar una exploración ultrasónica que permita estimar la duración del embarazo, la estática y el peso fetal y el volumen del líquido amniótico.

Desde el punto de vista fetal, debe practicarse una cardiotocografía externa (test basal) para valorar el

bienestar fetal y poder objetivar, además, la eventual presencia de actividad uterina.

Toda esa información proporciona una estimación de las probabilidades de supervivencia, en el caso de que ocurriese el nacimiento, y permite poder informar a los padres de los riesgos.

Es necesario tener presente la evaluación de la necesidad del traslado de la gestante a un centro asistencial adecuado si las condiciones disponibles no son las pertinentes.

Si se comprueba que el estado de la mujer y el feto es estable y no existen complicaciones asociadas, la conducta a tomar se basará en la edad de la gestación y en las condiciones cervicales. Los beneficios de prolongar el embarazo dependen de la edad de la gestación en que sucede.

Con fines estrictamente didácticos, y siguiendo las orientaciones de Fabre⁽¹⁾, se pueden distinguir según las condiciones cervicales la APP en fase prodrómica, en fase activa y el parto pretérmino. Así, la APP en fase prodrómica viene definida por la presencia de un cérvix uterino borrado en menos de un 70%, dilatación cervical inferior a 2 cm y contracciones uterinas con una frecuencia de 4 en 20-30 minutos o superior. Es una situación clínica en la que se desconoce cuál puede ser la evolución. El dilema que se plantea es o bien iniciar el tratamiento ante el diagnóstico de sospecha de APP (en este caso, si el diagnóstico fuese cierto la probabilidad de tener éxito es mayor al instaurarse el tratamiento en las fases iniciales del proceso, pero si el diagnóstico fuese falso se iniciaría un tratamiento que no es necesario) o bien iniciar el tra-

tamiento sólo cuando se dispone de un diagnóstico de confirmación de APP (en esta situación el tratamiento se retrasa y las probabilidades de éxito disminuyen, pero se evita instaurar muchos tratamientos que son innecesarios).

En cualquier caso, la conducta inicial es semejante y consiste en reposo, hidratación y evaluación fetal y utilización de los marcadores de riesgo de parto pretérmino (longitud cervical, fibronectina, etc.) a corto plazo, si están disponibles. Si transcurrida una hora se objetivan cambios cervicales se debe considerar que existe una APP en fase activa (ver más adelante). En caso de no ser así, se debe mantener el reposo durante 48 horas evitando nuevas exploraciones salvo que aparezcan modificaciones clínicas. En toda mujer con factores clínicos de riesgo de parto pretérmino, se recomienda la administración de corticoides para inducir la maduración pulmonar fetal. Si finalizado este período desaparece el cuadro clínico de APP y no existen cambios cervicales, la mujer puede ser dada de alta hospitalaria y continuar con el control habitual de su embarazo.

La amenaza de parto prematuro en fase activa se caracteriza por un cuello uterino borrado en más de un 80%, dilatación cervical igual o superior a 2 cm e inferior a 5 cm, cambios cervicales progresivos y contracciones uterinas clínicamente identificables con una frecuencia superior a 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos. La conducta se basa en reposo, tratamiento farmacológico con tocolíticos (inhibición de las contracciones uterinas), administración de corticoides (inducción de la maduración pulmonar) y antibióticos (profilaxis de la infección por el estreptococo del grupo B) y contactar con el pediatra para preparar la asistencia neonatal o decidir el traslado de la madre a un centro terciario. Debe informarse a la familia de la situación clínica.

Si el tratamiento es exitoso y se inhibe la actividad uterina y no se modifican las condiciones cervicales, se mantiene 48 horas y posteriormente se interrumpe. Caso de no reaparecer la dinámica uterina, se puede continuar el control ambulatorio de la gestación hasta el término. Contrariamente, si reaparece se iniciará nuevamente la terapia. Si el tratamiento no es eficaz o debe ser interrumpido por la aparición de efectos secundarios, se producirá el parto pretérmino.

FÁRMACOS TOCOLÍTICOS

El objetivo del tratamiento tocolítico es inhibir las contracciones uterinas para prolongar la gestación y evitar el parto pretérmino. No se ha demostrado que el uso de los fármacos tocolíticos disminuya la tasa de parto pretérmino, aunque sí permiten retrasar el parto el tiempo suficiente (48 horas) como para inducir la maduración pulmonar con corticoides y trasladar a la madre a un centro de asistencia terciaria con recursos adecuados para la asistencia al parto y nacido pretérmino.

Los tocolíticos no se deben utilizar cuando el estado materno y/o fetal aconseja la finalización del embarazo. O bien cuando la probabilidad de supervivencia neonatal no mejora ni con la prolongación de la gestación ni con cualquier acción que se realice en el intervalo.

Tampoco deben utilizarse cuando no existe beneficio esperado con la administración de corticoides. Así mismo, en caso de que aparezcan efectos adversos graves, o si el parto es inminente o progresa la dilatación (≥ 5 cm).

Debe recordarse que son fármacos potentes y con efectos adversos potencialmente peligrosos. Por ello, el equipo asistencial debe ser experto en su manejo conociendo su posología y los efectos adversos específicos de cada fármaco. En todo caso, ante fármacos de eficacia similar se debe seleccionar aquel con menos efectos adversos.

Ha de hacerse mención de que el tratamiento tocolítico a largo plazo no previene la recurrencia de la APP.

De todas las sustancias utilizadas, sólo algunas han demostrado su posible eficacia clínica, mientras otras han ido objetivando su escaso valor terapéutico⁽²⁾.

SULFATO DE MAGNESIO

Es uno de los medicamentos para terapia tocolítica más ampliamente usado en Estados Unidos, posiblemente debido a su amplia utilización en pacientes con preeclampsia; sin embargo, las informaciones acerca de su eficacia tocolítica son muy limitadas. Hall y cols. observaron en investigaciones *in vitro* con músculo miometrial su efecto inhibitorio de la contracción y posteriormente en pacientes preeclámsicas, la prolongación del trabajo de parto⁽³⁾. Han sido propuestos varios mecanismos para su efecto útero inhibitorio:

aumento de los niveles de AMP cíclico, disminución de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, inhibición competitiva con el calcio en los canales de calcio; así pues, disminuye la sensibilidad además de la disponibilidad de calcio necesario para la interacción actina-miosina.

Es administrado intravenoso, con una carga inicial de 4-6 g seguido de una infusión de 1-4 g por hora, su concentración terapéutica es de 5-8 mg/dl, su toxicidad es dosis dependiente y usualmente aparece en concentraciones superiores a 8 mg/dl; se elimina exclusivamente por riñón.

Eficacia. Tres estudios clínicos controlados randomizados comparando con placebo⁽⁴⁻⁶⁾ no han mostrado alguna significancia en términos de la duración del embarazo, el peso al nacer y la morbi-mortalidad perinatal. Una serie de estudios retrospectivos observacionales sugirieron que la tocólisis con sulfato de magnesio era eficaz; sin embargo, después de una revisión de las publicaciones referentes a la acción tocolítica del sulfato de magnesio se concluyó que no debe utilizarse en el manejo del parto pretérmino, ni considerarse como un agente tocolítico.

Al compararlo con los agentes betamiméticos, han mostrado eficacia similar y más bajos efectos adversos que la terbutalina⁽⁷⁾. Varias investigaciones clínicas con estudios randomizados con ritodrina mostraron que la tocólisis con sulfato de magnesio era similar respecto a la prolongación del trabajo de parto, la proporción de mujeres que continuaban embarazadas después de una semana y la morbilidad neonatal. La terapia con sulfato de magnesio era comparable en eficacia con los agentes betamiméticos y, en general, con efectos colaterales un poco menores.

La comparación con otros agentes tocolíticos como indometacina, bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina y nifedipina), han mostrado que tal vez sea tan eficaz en la prolongación del parto, sin tener un impacto diferencial en el resultado perinatal.

En resumen, desde el punto de vista experimental, no se puede negar que el magnesio puede producir, como ya se dijo, una disminución de la contractilidad muscular uterina; sin embargo, una vez más, no existe todavía una confirmación real sobre su efecto beneficioso en la terapia de la amenaza de parto prematuro y, lo que es más, no existe demostración alguna de unos mejores resultados al compararlo con otras drogas de eficacia probada. Creemos oportuno

dejar bien claro que no existe justificación alguna para considerarlo un fármaco de elección ante la eventualidad del inicio prematuro del parto.

Efectos maternos y perinatales. Varios efectos adversos maternos han sido asociados con la utilización del sulfato de magnesio, los cuales incluyen: calores y sofocación, náuseas, diplopía, visión borrosa y cefalea; otras más serias incluyen: íleo paralítico, hipocalcemia, edema pulmonar e hipoxia, sobre todo cuando se usa en embarazos gemelares o en combinación con otros agentes tocolíticos y con esteroides. Se encuentra contraindicado en pacientes con miastenia gravis, fallo cardíaca y debe usarse con precaución en pacientes nefrópatas.

El sulfato de magnesio cruza la placenta. Los efectos fetales de la terapia prolongada incluyen: depresión del sistema nervioso central, hipotonía profunda, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal; se han descrito, además, anomalías esqueléticas neonatales secundarias a la terapia continua y prolongada.

Recientes estudios epidemiológicos han llamado la atención sobre una reducción en la probabilidad de parálisis cerebral y retraso mental (hipótesis cerebro protectora)^(8,9); sin embargo, los hallazgos no han establecido una adecuada significancia estadística. Por otro lado, se ha analizado la posible relación de dosis terapéuticas de sulfato de magnesio con aumento de la mortalidad fetal (toxicidad fetal)⁽¹⁰⁾. Dos grandes estudios, *The Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate* (ACTOMgSO₄) y el *Beneficial Effects of Antenatal Magnesium* (BEAM) llegaron a la conclusión de que a dosis bajas puede haber un efecto protector, mientras que a dosis altas puede haber un incremento de la mortalidad.

BETAMIMÉTICOS

Constituyen las sustancias más utilizadas como terapia tocolítica. La información acumulada sobre su utilidad y sus efectos, tanto a niveles maternos como fetales y/o neonatales, es importante. Su conocimiento y sus reales posibilidades constituyen hoy día un aspecto fundamental cuando se habla de tratamiento de la amenaza de parto prematuro.

Varios metaanálisis y artículos de revisión comprueban su eficacia y a diferencia del sulfato de magnesio, al ser comparados con el placebo demuestran

significativamente su utilidad para detener el trabajo de parto y prolongar temporalmente el embarazo; sin embargo, no disminuyen la tasa de parto pretérmino⁽¹¹⁾.

Tienen relación estructural con noradrenalina y adrenalina e incluyen: ritodrina, terbutalina, albuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, metaproterenol, nilidrina, orciprenalina y salbutamol. La ritodrina es el único aprobado por la *Federal Drug Administration* (FDA) para uso en pacientes con parto pretérmino desde 1980. Uno de las mayores dificultades de los betamiméticos lo constituye su perfil de efectos adversos y complicaciones que pueden llevar a disminuir o a no continuar la terapia^(12,13).

Se unen al receptor beta-adrenérgico: aumentan el AMP cíclico, disminuye el calcio libre, desacoplan la proteína-cinasa A de cadena ligera que inhibe la fosforilación de la miosina bloqueando la interacción miosina-actina, dando como resultado relajación del músculo liso del útero grávido, disminución de la concentración intracelular de calcio y disminución de la contracción uterina. En general no son tan específicos agonistas β_2 , tienen alguna actividad en receptores β_1 , lo que suele contribuir a sus efectos colaterales, por estímulo especialmente de receptores cardíacos.

La ritodrina se utiliza por vía intravenosa (250 $\mu\text{g}/\text{min}$) y la terbutalina por vía subcutánea, obteniendo picos de concentración plasmática de 9 y 15 min. Respectivamente, con una vida media de 2 horas, presentan efecto de taquifilaxia y debe evaluarse su efectividad después de 48 horas de tratamiento continuo.

Eficacia. Múltiples estudios clínico han evaluado la eficacia de los betamiméticos en el manejo del trabajo de parto pretérmino; es reconocida su diferencia significativamente estadística en la prolongación del embarazo, más no en el resultado neonatal^(5,12). Desafortunadamente, la heterogeneidad de los estudios y su variabilidad en la calidad de los mismos ha hecho difícil la comparación e interpretación. Dos grandes estudios randomizados han concluido que los betamiméticos son capaces de prolongar el embarazo por 24-48 horas, pero no logran demostrar la prolongación del embarazo al término ni la disminución en las tasas de mortalidad y morbilidad perinatal. El uso de terapia de mantenimiento con betamiméticos orales ha fallado en demostrar la prolongación del embarazo o la reducción de la recurrencia de parto pretérmino⁽¹⁴⁾.

Ninguno de los estudios que incluyen la comparación con sulfato de magnesio, indometacina, nifedipina o atosiban han mostrado una diferencia en la eficacia entre los otros tocolíticos y los beta-agonistas.

No hay diferencias en el tratamiento con beta-agonistas con el grupo control, en la eficacia del resultado neonatal: síndrome de dificultad respiratoria, peso al nacer, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, persistencia del ductus arterioso y muerte perinatal.

Efectos maternos y perinatales. Las más peligrosas complicaciones que aparecen con la tocolisis con betamimético son: el edema pulmonar, la insuficiencia cardíaca y la isquemia miocárdica, secundaria a la relajación de la vasculatura pulmonar, al aumento de la permeabilidad vascular y al efecto sobre la producción de renina y retención de líquidos, por lo cual se recomienda un permanente balance hídrico, impidiendo la sobrecarga yatrogénica de volumen intravenoso⁽¹⁵⁾. Otros efectos adversos incluyen: palpitaciones, dolor torácico, cefalea, náuseas, vómito y disnea; retención de sodio e hipocalcemia, hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos. Debe evitarse su uso en pacientes con arritmias cardíacas, enfermedad cardíaca restrictiva, tirotoxicosis o diabetes gestacional.

Hay rápido paso trasplacentario después de la administración de betamiméticos, presentando taquicardia fetal, además de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia e hipocalcemia neonatal.

Estudios retrospectivos han sugerido la asociación con hemorragia intraventricular; sin embargo, aparecen observaciones acerca de la posible más baja incidencia de hemorragia periventricular III-IV en fetos de muy bajo peso expuestos a ritodrina pero no a otros tocolíticos⁽¹⁶⁾.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Han sido descritos su uso como tocolíticos desde 1970. La indometacina, un inhibidor no específico de la ciclooxigenasa, ha mostrado su eficacia relativa como agente tocolítico en el parto pretérmino; sin embargo, ha sido asociado con complicaciones frecuentes y graves fetales y neonatales⁽¹⁷⁾. Otros inhibidores de prostaglandinas, específicos ciclooxigenasa-2 serán tratados posteriormente.

Al disminuir la producción de prostaglandinas se bloquean algunos de los mecanismos fisiológicos comprometidos y aceptados en el mantenimiento del par-

to, tales como: flujo de calcio dentro de la célula miometrial, interacción del complejo actina-miosina y estímulo a la formación de uniones gap que coordinan la actividad muscular uterina.

La indometacina se administra por vía oral, rectal o vaginal, a dosis de 100 mg cada 12 horas, adquiere una concentración terapéutica a las dos horas y una vida media de 4-5 horas. Atraviesa la placenta alcanzando concentraciones sanguíneas fetales en 15 min y una vida media de 15 horas. El tratamiento debe limitarse en embarazos de menos de 32 semanas a un tiempo no mayor de 48 horas, en virtud de los efectos fetales secundarios⁽¹⁸⁾. Debe evitarse su uso en pacientes con alteración renal o hepática, úlcera péptica activa, asma sensible a fármacos antiinflamatorios, trastornos de coagulación, trombocitopenia o alergias medicamentosas. No se recomienda en pacientes con metrorragias o sospecha de procesos infecciosos.

Eficacia. La mayoría de los estudios con indometacina han sido no controlados, es además difícil la comparación entre las variables de estudio, tienen un pequeño tamaño de muestra y ofrecen poca atención al criterio de resultado perinatal. Tres estudios controlados comparativos con placebo⁽¹⁹⁻²¹⁾ han demostrado su efectividad en prolongar el embarazo. La evaluación por metaanálisis ha concluido que la indometacina es efectiva en prolongar el parto por más de 48 horas, por 7 a 10 días y extender hasta las 37 semanas, reconociéndole como el más potente de los tocolíticos. No hay, en general, mejoría en el resultado perinatal. Ha demostrado además una eficacia similar y pocos efectos maternos cuando se compara con betamiméticos y sulfato de magnesio⁽⁶⁾.

Efectos maternos y fetales. Su gran diferencia radica en los mínimos efectos secundarios maternos: náuseas, ardor epigástrico, y los menos frecuentes: proctitis y compromiso de la función renal, antiagregación plaquetaria y alteraciones inmunológicas y reacciones alérgicas⁽²²⁾. Debe considerarse su efecto antipirético en el contexto del cuadro clínico de la paciente.

Se ha asociado con efectos fetales secundarios graves, plenamente demostrados: compromiso grave de la función renal con oligohidramnios, cierre del ductus arterioso fetal que puede causar hipertensión pulmonar⁽²³⁾, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante e hiperbilirrubinemia. La persistencia normal del conducto arterioso depende de las prostaglandinas vaso-

dilatadoras locales; su reducción implica un cierre prematuro del conducto, efecto que parece ser más frecuente después de administraciones prolongadas del medicamento (mayor de 48 horas) y en edades gestacionales avanzadas (mayor de 32 semanas).

Estudios en animales han documentado que las prostaglandinas inhiben la hormona antidiurética en el túbulo colector del riñón fetal; el bloqueo de la producción de prostaglandinas puede resultar en una vasoconstricción, reducción del flujo sanguíneo efectivo de varios órganos y alteración de la función plaquetaria fetal, alterando el desarrollo cerebral y la circulación mesentérica. Algunos estudios han fallado en demostrar esta asociación y ha reconocido la posibilidad de «sesgo de confusión por indicación», en el cual es difícil distinguir el efecto atribuible al cuadro clínico del secundario a la medicación.

En caso de terapia continuada, debe realizarse el seguimiento ecocardiográfico fetal y la evaluación del líquido amniótico. Debe evitarse en fetos con restricción del crecimiento intrauterino.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Fueron estudiados en 1980 como terapia para el trabajo de parto pretérmino. La nifedipina y la nicaldipina (derivados dihidropiridínicos) han sido los más ampliamente utilizados, siendo los más potentes vasodilatadores e inhibidores selectivos de la contracción miometrial. La experiencia con calcio-antagonistas ha mostrado efectos tocolíticos comparables, una mejor tolerancia materna y pocos efectos adversos fetales.

Actúan bloqueando el ingreso de calcio a través de la membrana de la célula muscular, inactivando lentamente los canales de calcio tipo L y disminuyendo la amplitud de contracción, además de disminuir la resistencia vascular uterina.

La nifedipina se administra por vía oral, es absorbida en un 90%, metabolizada por el hígado y excretada por el riñón. La dosis es de 20-30 mg inicial y posteriormente, 10-20 mg cada 6 a 8 horas. Actúa en 20 min y su vida media es de 2-3 horas. No produce taquifilaxia. No se debe utilizar en pacientes con hipotensión, ni asociada a sulfato de magnesio. Se deben establecer factores de riesgo de enfermedad coronaria o cerebrovascular y mantener una adecuada volemia.

Eficacia. Parecen ser potentes relajantes uterinos. Los estudios clínicos del uso de bloqueadores de canales de calcio para tocólisis y el resultado fetal han mostrado similares y algunas veces mejores resultados que ritodrina o sulfato de magnesio. Un estudio que incluye grupo control placebo demostró resultados significativamente estadísticos en la prolongación del embarazo, mayor de 48 horas, con nifedipina. Dos metaanálisis de estudios randomizados que comparan nifedipina con ritodrina, presentan resultados muy similares: prolongación de la gestación por más de 48 horas, prolongación del parto a las 36 semanas de gestación, prevención de la mortalidad perinatal y prevención del síndrome de dificultad respiratoria y disminución de la admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatal, a favor de nifedipina. Ambos autores concluyen que la nifedipina debería ser considerada como agente beta-adrenérgico, de primera línea en el manejo del parto pretérmino. Los bloqueadores de los canales de calcio han sido también comparados con sulfato de magnesio, presentando la misma eficacia, pero con una acción más rápida, para disminuir la contracción uterina.

La información disponible sobre el uso de bloqueadores de los canales de calcio encuentra que su acción tocolítica es tan efectiva como ritodrina, terbutalina, magnesio o no tratamiento; además, tiene menos incidencia de efectos maternos, es de fácil administración y no requiere monitoría de niveles sanguíneos.

Efectos maternos y fetales. En comparación con ritodrina, los efectos maternos son menos frecuentes y graves. Los más usuales son rubor, cefalea, mareos y náuseas. Puede ocurrir hipotensión materna con posterior disminución del flujo uteroplacentario. Algunos estudios en poblaciones no gestantes mostraron aumento del riesgo de infarto de miocardio, depresión cardíaca, enfermedades malignas y bloqueo neuromuscular en el uso concomitante con sulfato de magnesio. De todas maneras, en una revisión de la calidad de los trabajos sobre nifedipina que informaba de sus efectos secundarios, tuvimos ocasión de apreciar toda una serie de déficit importantes, lo que redundó en una falta de información suficiente sobre sus verdaderos efectos secundarios⁽²⁴⁾.

No hay evidencia en humanos de que su uso afecte al feto, no parecen tener un efecto teratogénico y no han mostrado toxicidad fetal.

ANTAGONISTAS DE LA OXITOCINA

El atosiban, un antagonista de la oxitocina/vasopresina, ha sido mostrado como inhibidor de la contracción uterina pretérmino, en estudios clínicos controlados con placebo. Varios estudios randomizados han mostrado que el atosiban es tan efectivo como los betamiméticos, pero con menos efectos colaterales maternos importantes⁽²⁵⁾. Es importante resaltar que, junto con la ritodrina, es el único fármaco aceptado por el Ministerio de Sanidad como tratamiento del parto prematuro. Así mismo, y dadas sus características, es el fármaco de primera elección propuesto en el protocolo oficial de la SEGO.

Su acción antagonista dificulta la unión de la oxitocina a su receptor de la superficie celular miometrial y de la decidua: impide su señal a mensajeros intracelulares y la actividad de las prostaglandinas E y F⁽²⁶⁾. La oxitocina ha sido reconocida como mediadora en la respuesta al trabajo de parto al término; sin embargo, no está bien definida su actividad en los mecanismos de trabajo de parto pretérmino. Los receptores de oxitocina aumentan en el miometrio con la edad gestacional y son relativamente muy pocos en edades gestacionales menores de 28 semanas. Los estudios han utilizado infusión intravenosa de 300 µg/min en las primeras 3 horas y luego 100 µg/min por 18 a 48 horas. Se encuentran en evolución estudios multicéntricos en Europa y Estados Unidos.

Eficacia. El principal resultado de interés ha sido evaluar la efectividad del atosiban comparado con betamiméticos y placebo en términos de la prolongación del embarazo más allá de 48 horas y de 7 días, además de la presencia de efectos adversos maternos y morbilidad neonatal⁽²⁵⁻²⁷⁾. Por consideraciones éticas se manifiesta una tocólisis alternativa de rescate en pacientes con placebo. Los resultados demuestran una prolongación significativamente estadística del embarazo mayor de 7 días, en edades gestacionales mayores de 28 semanas, con mejor tolerancia en las pacientes en estudio⁽²⁸⁾.

Efectos maternos y fetales. Presenta un perfil de efectos adversos maternos extremadamente favorables, se han descrito reacciones en el sitio de la inyección y no se han demostrado efectos como edema pulmonar e isquemia de miocardio. En el feto, el mecanismo de bloqueo de vasopresina podría producir una respuesta homeostática de estrés, que se encuentra en evaluación en los diferentes estudios.

NUEVOS MANEJOS FARMACOLÓGICOS

El desarrollo de las investigaciones en el manejo del parto prematuro se orienta a la evaluación de nuevos tocolíticos: inhibidores de la ciclooxigenasa-2, donantes de óxido nítrico, facilitadores de los canales de potasio e inhibidores de la dilatación cervical.

Inhibidores de la ciclooxigenasa-2. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas es una propiedad deseable para un agente tocolítico⁽²⁹⁾. La inhibición selectiva COX-2 puede ser más efectiva que la inhibición no selectiva por indometacina: la COX-2 está regulada en el segmento uterino, membranas ovulares y cérvix, la respuesta inflamatoria en el parto pretérmino está mediada por COX-2 y no por COX-1 y tienen menos efectos adversos fetales⁽³⁰⁾. Los efectos adversos de la administración sistémica de COX-2 lo constituyen informes de disminución del volumen de líquido amniótico y contracción del ductus arterioso.

Donantes de óxido nítrico. Es un potente relajador del músculo liso, implicado además en muchos procesos biológicos como neurotransmisión y regulación de la respuesta inmune. El óxido nítrico activa la guanilatociclasa, aumenta el GMP cíclico, activa la proteína, cinasa e inhibe el flujo de calcio desde el espacio extracelular. El sistema del óxido nítrico está presente en el miometrio y tal vez sea importante en el estado de reposo uterino; los donantes de óxido nítrico (nitroglicerina y nitroprusiato sódico) y la L-arginina causan rápida y reversible supresión de la contracción uterina⁽³¹⁾. Sus propiedades en la relajación uterina han sido utilizadas en una variedad de condiciones obstétricas: extracción de placenta retenida, extracción fetal en parto vaginal o cesárea, corrección de inversión uterina, versión cefálica. Un estudio multicéntrico randomizado comparó trinitrato de glicerol con ritodrina no encontrando diferencias en el resultado de proporción de mujeres que continuaron el embarazo a los 1, 7 y 14 días. Se encuentra en evolución un estudio multicéntrico controlado randomizado, *The Randomised Nitric Oxide Tocolitic Trial* (RNOTT), que compara los efectos tocolíticos de los donantes de óxido nítrico con beta-adrenérgicos⁽³²⁾.

Facilitadores de los canales de potasio. Como muchos tejidos excitables, el potencial de acción en el músculo uterino resulta de cambios en la permeabilidad de la membrana iónica, dependientes del voltaje y del tiempo. Los canales de potasio regulan los niveles de potasio dentro de la célula del músculo liso

pero también participan de la regulación de la entrada y salida del ión calcio. Varias clases de canales de potasio han sido encontrados en la fibra del músculo liso uterino, y la modulación de ellos con medicamentos selectivos puede ser útil en el control de la contractilidad uterina.

Inhibidores de las modificaciones cervicales. Las modificaciones cervicales preceden al establecimiento de las contracciones uterinas, además de ser el cérvix una barrera de infecciones y de protección de la integridad de las membranas. El avance en el estudio de las modificaciones precoces del cérvix y la evaluación de agentes químicos involucrados en dichas modificaciones generan la posibilidad de ofrecer un tratamiento a pacientes de riesgo identificados con predictores del parto pretérmino.

EVALUACIÓN DE MEDIDAS ALTERNATIVAS DE MANEJO

Algunas medidas alternativas han sido utilizadas en el manejo del parto pretérmino. La tocólisis de largo plazo ha sido propuesta con el fin de prolongar la gestación. Las diferentes terapias farmacológicas han sido propuestas para el manejo crónico del parto pretérmino y dos metaanálisis han evaluado la terapia de mantenimiento con betamiméticos, inhibidores de prostaglandinas e inhibidores de oxitocina, encontrando que no es una medida recomendada para el manejo rutinario del parto pretérmino⁽³⁴⁾.

El reposo en cama y la hidratación, a pesar del amplio uso por los obstetras, no ha mostrado efectividad en el manejo del parto pretérmino⁽³⁵⁾.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Antibióticos y parto pretérmino

La eficacia del tratamiento antibiótico para tratar una infección genital subclínica en la mujer con APP, sin rotura prematura de las membranas amnióticas, no ha sido demostrada. No se puede recomendar su uso rutinario. Cuando la APP se asocia con rotura prematura de las membranas amnióticas, vaginosis bacteriana o colonización por estreptococo del grupo B, está justificada la utilización del tratamiento antibiótico específico. Estudios randomizados^(36, 37) han evaluado el uso de antibióticos sistémicos, eritromicina más am-

picilina o eritromicina sola, en mujeres con parto pretérmino y rotura prematura de membranas, concluyendo que reducen la morbilidad materna y neonatal, por lo que se ha propuesto para la utilización en las pacientes con esas características, donde han demostrado prolongar la duración del embarazo y proteger al feto de la infección intrauterina.

Las mujeres con APP en que se desconoce su estado de portador del estreptococo del grupo B deben recibir tratamiento antibiótico profiláctico hasta recibir el resultado del cultivo recto-vaginal; si éste es negativo, se puede interrumpir.

Esteroides y parto pretérmino. Los esteroides antenatales han sido utilizados como inductores de madurez pulmonar en gestantes y se encuentran recomendados en el manejo protocolario del parto pretérmino. Los beneficios de los esteroides antenatales en la reducción del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y mortalidad neonatal han indicado su uso rutinario y obligado en esta patología^(38,39), aún en asociación con otras patologías obstétricas: rotura prematura de membranas, embarazo gemelar, diabetes, hipertensión arterial.

Se encuentra plenamente recomendado en dosis simple (betametasona 24 mg total, en dos dosis de 12 mg cada día im) para mujeres con parto pretérmino⁽⁴⁰⁾. Los efectos beneficiosos comienzan a las 24 horas de su administración, por lo que se debe iniciar tan pronto como sea posible a menos que el parto sea inminente. Es de gran controversia actual su utilización en dosis repetidas dadas la evidencia de su eficacia y sus posibles efectos adversos identificados en animales y referidos en estudios retrospectivos en humanos^(40,41).

El tratamiento con corticoides no aumenta el riesgo de infección materna o fetal sea cuál sea el estado de las membranas amnióticas. Se debe evitar cuando existe infección amniótica, tuberculosis o porfiria. La administración de dosis repetidas de corticoides puede causar intolerancia a la glucosa, especialmente cuando se utiliza junto con los betamiméticos. La insuficiencia suprarrenal es una complicación muy rara que se debe sospechar cuando aparece un colapso no explicado en mujeres que han recibido ciclos repetidos de corticoides.

Tratamiento quirúrgico. Cerclaje cervical

El cerclaje uterino es una intervención quirúrgica que consiste en colocar una sutura en el cuello uteri-

no para impedir la dilatación pasiva de éste en pacientes que presenten la patología. La finalidad del procedimiento es llevar el embarazo hasta una edad gestacional viable. Su indicación primaria es la incompetencia cervical, sin embargo, ha habido varios intentos de aplicarlo en situación de amenaza y/o parto prematuro, a fin de evitar la progresión del mismo. A este cerclaje se le ha llamado de emergencia o terapéutico. Se realiza cuando hay un acortamiento importante del cérvix o dilatación evidente del canal cervical con exposición de membranas. Es una intervención para intentar salvar la situación que suele utilizarse en edad gestacional más tardía (segundo trimestre) y con más complicaciones. Técnicamente es más complejo, presenta mayor riesgo de rotura de membranas durante y después de la operación y peor pronóstico perinatal. Sus resultados son muy discutibles.

Previo a la cirugía siempre se debe certificar la vitalidad fetal, idealmente con ecografía, además de hacer una evaluación morfológica hasta donde lo permita la edad gestacional. También es prudente medir la longitud cervical con ecografía transvaginal para tener un punto de referencia y comparar después de la cirugía. En los casos en que ya haya dilatación cervical y exposición de membranas hacia el canal vaginal, antes de hacer el cerclaje de emergencia se debe hacer una amniocentesis con dos objetivos: descartar una corioamnionitis (que contraindica el procedimiento) y reducir la cantidad de líquido amniótico para hacer más fácil la entrada de la bolsa nuevamente a la cavidad uterina. Además se debe tener la certeza de que no hay dinámica uterina ni un desprendimiento placentario que pudieran estar causando el parto en vez de una incompetencia propiamente tal, por esto es bueno tener a la paciente en observación durante un período de tiempo (12 a 24 horas) antes de hacer el cerclaje de emergencia.

También se recomienda el uso de antibióticos profilácticos perioperatorios y, si es necesario, se indican tocolíticos por la presencia ocasional de contracciones secundarias al procedimiento.

Conducta ante el parto pretérmino inminente

En los casos en que el cérvix uterino está borrado y con una dilatación igual o superior a 5 cm, con un evidente descenso de la presentación en el interior del canal del parto y actividad uterina rítmica y persistente

(3 contracciones cada 10 min), la probabilidad de detener el parto es muy pequeña, y debe considerarse que el parto está en curso, hecho que obliga a interrumpir el tratamiento tocolítico.

La frecuencia de anomalías de la presentación fetal, especialmente la presencia de presentación podálica, es mayor que en el parto a término. Además, existe un mayor riesgo de traumatismo fetal y el feto tiene una menor tolerancia y una mayor sensibilidad a la asfixia, por lo que los objetivos de la asistencia son disminuir el riesgo de asfixia y traumatismo fetal.

Presentación cefálica

En casos de presentación cefálica, el parto vaginal es la vía recomendada para el nacimiento del feto pretérmino sea cuál sea su peso y su edad de gestación, siempre que la evolución del parto y el estado materno-fetal sean normales. La cesárea se utilizará de acuerdo con las indicaciones obstétricas habituales. Las recomendaciones para la asistencia al período de dilatación del parto pretérmino son las mismas que en el parto a término. Ha de mencionarse que, una vez que la paciente entra en la fase activa del parto, su evolución suele ser rápida.

Durante el parto del feto pretérmino es necesario controlar el estado fetal, dado que cualquier anomalía hipóxico-isquémica tiene graves repercusiones sobre las estructuras fetales. Este control se realiza mediante la monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal y, si está indicado, determinar el pH en la sangre obtenida de la presentación fetal. La pulsioximetría y el método del estudio del ECG fetal (STAN) son posibles alternativas cuyo valor en el feto pretérmino debe ser evaluado. Por otro lado, el método de elección para el tratamiento del dolor en el parto pretérmino es la anestesia epidural. La utilización de analgesia con narcóticos se asocia con una mayor frecuencia de depresión neonatal en el nacido pretérmino por su menor masa corporal y la inmadurez de los sistemas enzimáticos necesarios para su metabolismo.

Las normas generales para la asistencia del período expulsivo son similares a las del parto a término, y siempre que sea posible se debe permitir su evolución espontánea. La episiotomía amplia era una medida recomendada clásicamente para disminuir la resistencia que el periné ofrece a la cabeza y la duración del período expulsivo. Sin embargo, no se ha podido de-

mostrar que disminuya la incidencia de ciertas complicaciones, como la hemorragia intraventricular. De todas maneras, como dice Fabre⁽¹⁾, a pesar de que las bases para recomendar la episiotomía sistemática en el parto pretérmino son escasas, es posible que sea beneficiosa, especialmente en el pretérmino extremo, que puede descender por el canal del parto sin flexionar la cabeza y encontrarse en el periné con el punto que ofrece un mayor obstáculo para su expulsión. Sin embargo, no se recomienda la aplicación profiláctica de fórceps en la asistencia al parto pretérmino para evitar el traumatismo de la cabeza fetal. El fórceps se debe utilizar en las indicaciones y condiciones habituales de la práctica obstétrica, evitando cualquier tipo de extracción difícil. Si es necesaria la extracción fetal por vía vaginal, no es aconsejable la aplicación de la ventosa obstétrica, ya que se asocia con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal, especialmente en los pretérmino extremos.

Si durante el parto se establece la indicación de extraer el feto mediante cesárea, no se debe tener la falsa seguridad de que el parto será más fácil. La incisión uterina debe tener la localización y dirección adecuadas para permitir la extracción del feto sin traumatismos. El segmento uterino inferior tiene sólo 1 cm de anchura a la 28ª semana, y 4 cm a la 34ª semana, por lo que en ocasiones no es técnicamente posible realizar una histerotomía segmentaria transversa. Una incisión pequeña puede hacer que la extracción del feto sea difícil y traumática, y obligar a su ampliación en sentido lateral, aumentando el riesgo de desgarros del ligamento ancho, o en sentido superior. No existen ventajas con la realización sistemática de una histerotomía longitudinal y la decisión se debe individualizar en función del estado del segmento uterino inferior. Las complicaciones operatorias, como lesión vesical, desgarro del ligamento ancho, desgarro de la arteria uterina, etc., son más frecuentes que en la gestación a término.

Hemos de hacer mención de que la sección tardía del cordón umbilical puede conducir a un incremento del 50% en el volumen de eritrocitos en la circulación neonatal en el plazo de cinco minutos, del que más de la mitad se transfunde durante el primer minuto, y aumentar el riesgo de edema pulmonar, hemorragia intracraneal e hiperbilirrubinemia. De ahí que se recomiende el pinzamiento inmediato del cordón umbilical tras el nacimiento.

Es sumamente importante que el neonatólogo esté presente en el parto de niños muy pequeños, ya que su criterio es crucial en cuanto a la intensidad de la reanimación. En general, es recomendable realizar una conducta activa en la reanimación del recién nacido en la sala de partos con traslado inmediato a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Por su parte, la asistencia al período del alumbramiento debe ser expectante. Su duración suele ser mayor que en el parto a término, y sólo debe procederse a la extracción manual de la placenta si su expulsión no ha ocurrido hasta más de 30 minutos después del nacimiento del feto. En ausencia de hemorragia se debe mantener una prudente actitud de espera estimulando las contracciones uterinas. El desprendimiento manual de la placenta puede ser difícil y el legrado se asocia con mayor riesgo de hemorragia, perforación uterina y síndrome de Asherman.

Presentación podálica

En caso de que la presentación del feto sea la podálica, ésta suele complicar el parto pretérmino y se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal que la presentación cefálica. Su frecuencia es más alta en el parto pretérmino comparado con el parto a término. Se calcula que en la 28ª semana de gestación la incidencia de presentación de nalgas es del 25%, para posteriormente disminuir, a medida que aumenta la edad del embarazo. La presentación de nalgas en el feto pretérmino se asocia con mayor riesgo de traumatismo obstétrico y de prolapso de cordón umbilical que la presentación cefálica. Además, la cabeza del feto pretérmino es relativamente más grande que el tronco, y puede quedar atrapada por un cuello uterino cuya dilatación es suficiente para el paso del cuerpo del feto pero inadecuada para el paso de la cabeza. El riesgo de complicaciones depende del tipo de presentación, siendo menor en la presentación de nalgas completas, y evidente en la presentación de pies. Hoy día, muchos obstetras utilizan de manera sistemática la cesárea en el parto pretérmino en presentación podálica con el objetivo de evitar el atrapamiento de la cabeza última por un cuello uterino con una dilatación insuficiente, y evitar maniobras de extracción de puedan causar traumatismo o hipoxia. El tema es aún objeto de discusión. No existen estudios prospectivos con asignación al azar, como ocurre con el parto de nalgas en la

gestación a término. Los resultados de los estudios retrospectivos sugieren que cuando se utiliza la cesárea para el nacimiento de fetos de menos de 1.500 g en presentación podálica mejora el pronóstico perinatal, con disminución de la incidencia de depresión neonatal, morbilidad a corto y largo plazo, y mortalidad neonatal. De todas maneras, como decíamos, no existen datos basados en la evidencia que den soporte a tal afirmación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fabre E, Lou Mercadé AC, Rueda Marin S, Orós López D. Manejo clínico del parto pretérmino. En: Cabero L (ed). *Pero prematuro*. Edición Panamericana Madrid. 2005. Pág.133.
2. Higby K, Xenakis EMJ, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993;**168**:1247-1259.
3. Hall DG, MacGaughey HS Jr, Corey EL, Thornton N Jr. The effect of magnesium sulphate therapy on the duration of the labor. *Am J Obstet Gynecol* 1959;**78**:27-32.
4. Steer CM, Petrie RH. A comparison of magnesium sulphate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977;**129**:1-4.
5. Cotton DB, Strassner HT, Hill LM. Comparison of magnesium sulphate, terbutalina and a placebo for inhibition of preterm labor. *J Reprod Med* 1984;**29**:92-97.
6. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulphate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**163**:767-772.
7. Hill WC. Risks and complications of tocolysis. *Clin Obstet Gynecol* 1995;**38**:725-745.
8. Mittendorf R, Pryde PG. An overview of the possible relationship between antenatal pharmacologic magnesium and cerebral palsy. *J Perinat Med* 2000;**28**:286-293.
9. Nelson KG, Grether JK. Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995;**95**:263-269.

10. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, et al. Magnesium sulphate tocolysis and risk of neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**:1-6.
11. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al. Double-blind randomized, controlled trial of atosiban and ritodrina in the treatment of preterm labor. A multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**: 1191-1199.
12. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;**94**:869-877.
13. Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrina. *N Eng J Med* 1992;**327**:308-312.
14. Basset JM, Burk AH, Levine DH, et al. Maternal and fetal metabolic effects of prolonged ritodrina infusion. *Obstet Gynecol* 1985;**66**:755-761.
15. Ferguson JE, Dyson DC, Holbrook RH, et al. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipina and ritodrine tocolysis. *Am L Obstet Gynecol* 1989;**161**:788-795.
16. Hack M, Shah D. Periventricular haemorrhage and tocolytic therapies. *Lancet* 2002;**359**(9302).
17. Gordon M, Samuels P. Indomethacin. *Clin Obstet Gynecol* 1995;**38**:697-705.
18. Morales WJ, Smith SG, Angel J, et al. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrina in the management of preterm labor. A randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;**74**:567-572.
19. Keirse MJNC. Indomethacin tocolysis in preterm labor. In: Enkin M, Kierse M, Renfrew M, Neilson J (eds). *Pregnancy and child-birth module of the Cochrane Database of Systematic Review*. 1995.
20. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, et al. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. *J Perinat Med* 1984;**12**:25-29.
21. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, et al. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;**106**:467-473.
22. Marpeau L, Bouillie J, Barrat J, et al. Obstetrical advantages and perinatal risks of indomethacin: A report of 818 cases. *Fetal Diagn Therap* 1994;**9**:110-115.
23. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, et al. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:256-261.
24. Lamont RF, Khan KS, Beattie B, Cabero Roura L, Di Renzo GC, Dudenhausen JW, Helmer H, Svare J, Van Geijn HP. The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Perinatol* 2005;**33**:287-295.
25. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonist Study Group. Effectiveness and safety of the oxitocina antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonist in the treatment of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 2001;**108**: 133-142.
26. Bossmar T, Akerlund M, Fantoni G, et al. Receptors for and miometrial responses to oxytocin and vasopressin in preterm and term human pregnancy. Effects of oxitocina receptors antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**171**:1634-1642.
27. Romero R, Sibai BM, Sánchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double blind, placebo-controlled trials with tocolysis rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:1173-1183.
28. Sánchez-Ramos L, Valenzuela G, Romero R, et al. A double-blind placebo-controlled trial of oxitocina receptor antagonist (Antocin) maintenance therapy in patient with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**: S30 (abstr).
29. Hawkey CJ. Cox-2 inhibitors. *Lancet* 1999;**353**:307-314.
30. Sawdy RJ, Slater D, Fisk N, et al. Use of the cyclo-oxygenase type-2-selective anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet* 1997;**350**:265-266.

31. O'Grady JP, Parker RK, Patel SS. Nitroglycerin for rapid tocolysis: Development of a protocol and a literature review. *J Perinatol* 2000;**1**:27-33.
32. Giles W, Knox M, Madsen G, et al. The randomised nitric oxide tocolysis trial. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**: S6.
33. Bukowski R, Mackay L, Fittkow C, et al. Inhibition of cervical ripening by local application of COX-2 inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**:1374-1379.
34. Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**181**:484-490.
35. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, et al. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;**84**:131-136.
36. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Modi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:979-988.
37. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997;**278**:989-995.
38. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**:322-335.
39. NIH. Consensus Development Panel of the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; **273**:413-418.
40. NIH. Consensus Development Conference Statement: *Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses*. 2000; **17**(2):1-10.
41. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;**98**:491-497.

Corticoides

J. Bellart

INTRODUCCIÓN

La tasa de parto pretérmino varía entre el 6 y el 15% de todos los partos, observándose en los últimos años una tendencia a aumentar. En estos recién nacidos prematuros, el síndrome de distrés respiratorio (SDR) es una causa importante de morbilidad.

Desde los estudios de Liggins, primero en ovejas y después en humanos, en los que demostró la aceleración de la madurez pulmonar fetal con la administración de corticoides antenatales a la madre, diferentes estudios han mostrado los efectos beneficiosos que sobre el feto humano tiene la administración de corticoides a las gestantes en riesgo de parto pretérmino. La revisión sistemática de la evidencia científica publicada por Crowley en la Colaboración Cochrane indicaba que una tanda única de corticoides reduce la incidencia del SDR, de hemorragia intraventricular, de utilización de surfactante y de muerte neonatal de recién nacidos de menos de 34 semanas. Esta reducción es independiente de la raza o el sexo del neonato. Diferentes autores han cuestionado la efectividad de los corticoides en la rotura prematura de membranas (RPM) especialmente en fetos de menos de 1.000 g; sin embargo, tanto en el metaanálisis de Crowley como en estudios posteriores se demuestra la efectividad de los corticoides en la reducción del SDR en las gestantes afectas de RPM pretérmino sin un incremento significativo de los efectos adversos.

La efectividad del tratamiento con corticoides se ha demostrado entre la semana 28 y 34. No obstante, tanto por encima de las 34 semanas como por debajo de las 24 existe una tendencia clara aunque no signi-

ficativa a la reducción del SDR. En edades superiores a las 34 semanas, el distrés respiratorio tiene una incidencia baja, por lo que la muestra necesaria para demostrar la efectividad del tratamiento debería ser muy superior a la aportada por los diferentes estudios. En edades inferiores a las 28 semanas ocurre algo parecido ya que, a pesar que en estas edades de gestación el SDR es muy frecuente, el número de casos incluidos en los diferentes estudios es inadecuado para poder confirmar su efectividad, debido a ello se recomienda tratar a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre la 24 y 34 semanas.

El efecto del tratamiento sobre la reducción del SDR no es permanente. Así, a partir de los 7 días desde el inicio de la administración no se observan diferencias significativas entre el grupo tratado y no tratado en la incidencia de SDR. Igualmente se precisa de un período mínimo de 24 horas después de la administración para que se observen diferencias.

La administración de una tanda única de corticoides no se ha asociado a complicaciones maternas ni fetales a corto o largo término.

Por todo ello se recomienda iniciar el tratamiento con corticoides en todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino que no precisen de una extracción fetal urgente (DPPNI, prolapso de cordón, etc.). Quizás la única contraindicación al tratamiento con corticoides sería la existencia de una infección sistémica materna grave, ya que los corticoides podrían agravar el cuadro. Igualmente debe tenerse precaución al utilizar corticoides en gestantes con sospecha de corioamnionitis, ya que en estos casos el retraso en la finalización

del embarazo puede asociarse a un incremento de las lesiones cerebrales fetales (leucomalacia periventricular).

Los corticoides que han demostrado su eficacia en la reducción del SDR son la betametasona y la dexametasona. Un tanda de betametasona consiste en dos dosis de 12 mg por vía intramuscular separadas 24 horas, mientras que una tanda de dexametasona consta de 4 dosis de 6 mg administradas cada 12 horas por vía intramuscular. La dexametasona se halla disponible por vía oral. Su administración por esta vía tiene el mismo efecto en cuanto a la reducción del SDR que la vía intramuscular, sin embargo cuando se administra por vía oral la incidencia de hemorragia intraventricular y de sepsis neonatal está aumentada, por lo que no se recomienda su utilización por esta vía.

PUNTOS CONTROVERTIDOS

1. ¿Cuál es la eficacia de los corticoides en gestaciones múltiples y en gestantes diabéticas?
2. ¿Utilidad y seguridad a corto y largo plazo de la administración de dosis repetidas de corticoides?
3. ¿Qué corticoides es mejor: betametasona o dexametasona?

DISCUSIÓN

¿Cuál es la eficacia de los corticoides en gestaciones múltiples y en gestantes diabéticas?

La efectividad del tratamiento con corticoides en la gestación múltiple es controvertido. Por una parte, diferentes estudios retrospectivos muestran resultados contradictorios; mientras que algunos no observan diferencias en la incidencia de SDR entre embarazos únicos y múltiples, otros no encuentran que exista efectos beneficioso sobre el SDR con la administración de corticoides en la gestación múltiple.

Las gestaciones múltiples incluidas en los estudios randomizados y en los metaanálisis derivados de éstos son insuficientes para llegar a una conclusión definitiva. En estos estudios a pesar de que existe una tendencia a la reducción del SDR, no se alcanza la significancia estadística (OR 0,72, IC 95% 0,35-1,68). Aunque la falta de significancia estadística podría ser debida exclusivamente a la muestra insuficiente, al-

gunos autores consideran que podría deberse a que las dosis de corticoides empleadas no serían las óptimas, debido al incremento de la expansión del volumen plasmático que tiene lugar en las gestaciones múltiples en relación a las únicas, o a cambios farmacocinéticos de los corticoides en las gestaciones múltiples.

Dado el riesgo incrementado de parto pretérmino que existe en la gestación múltiple, algunos autores han propuesto la utilización profiláctica de corticoides en estos casos. Los estudios planteados para responder a esta pregunta no demuestran ningún efecto beneficioso con la administración profiláctica de corticoides en la gestación múltiple, por lo que, en la actualidad, no existe evidencia para recomendar su utilización.

En la gestante diabética el problema es diferente. Por una parte, el control glucémico estricto contribuye de manera decisiva a la disminución del SDR en estas gestantes. Por otra, la utilización de corticoides comporta riesgo de descompensación metabólica, por sus efectos hiperglucemiantes. Estos dos hechos son los responsables de que las gestantes diabéticas hayan sido excluidas de los estudios randomizados. Por tal motivo no existen datos sobre la eficacia y seguridad de la administración de corticoides para reducir el SDR en la gestante diabética. A pesar de la falta de datos, diferentes autores, entre los que nos incluimos, recomiendan la administración de corticoides a estas gestantes, siempre en un ámbito hospitalario y con un control metabólico estricto.

¿Utilidad y seguridad a corto y largo plazo de la administración de dosis repetidas de corticoides?

Aunque los estudios iniciales de Liggins y los posteriores estudios randomizados demostraron la disminución del SDR con la administración de una tanda única de corticoides, la observación que el efecto era reversible a los 7 días del tratamiento condujo a la utilización de tandas semanales de corticoides en la mayoría de centros perinatales, sin que existiese evidencia sobre su eficacia y seguridad.

Los corticoides no son fármacos inocuos, asociándose su administración a diferentes efectos adversos. A nivel materno, los corticoides se han asociado a alteración del control glucémico, retención de líquidos, reabsorción ósea, necrosis de la cabeza del fémur, edema pulmonar, exacerbación de HTA e incremento del riesgo de sepsis materna. Además de estos efec-

tos, los corticoides son unos importantes iniciadores de la muerte celular programada (apoptosis) y por tanto, la exposición prenatal a estos fármacos puede tener influencia sobre el desarrollo y crecimiento de los órganos.

Este efecto sobre el crecimiento orgánico podría tener especial relevancia sobre el cerebro fetal en desarrollo, ya que es en el segundo y principio del tercer trimestre, justo cuando se administran los corticoides, cuando se produce el desarrollo rápido del cerebro fetal y es en este momento donde las células cerebrales son más susceptibles a cualquier perturbación. Las neuronas con una más alta densidad de receptores a corticoides, como las neuronas piramidales del hipocampo, serían las que presentarían un más alto riesgo de afectación. Como ya se ha comentado anteriormente, el desarrollo cerebral fetal no se ha visto modificado por la administración de una tanda única de corticoides; sin embargo, dado que como parece la afectación sobre el crecimiento es dosis dependiente, no se puede asegurar que no exista con dosis múltiples.

Diferentes estudios en animales han demostrado que la acción sobre el crecimiento orgánico no es evidenciable. Así, estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con múltiples dosis de corticoides tiene un efecto beneficioso sobre la función pulmonar, pero este efecto se acompaña de una reducción del peso del pulmón y de la relación peso pulmonar/peso corporal. En conejos se ha observado una reducción en el peso fetal, placentario y pulmonar con las dosis múltiples. La afectación específica del cerebro se ha podido demostrar en ovejas donde la administración de dosis múltiples se asocia a una reducción del volumen y peso cerebral y cerebeloso, y

a un retraso en la mielinización, así como una disminución del peso fetal que es más marcada cuando los corticoides se administran en gestaciones pretérmino que a término. Por último, estudios en primatas han objetivado diversas modificaciones en el desarrollo neuronal.

Al igual que en animales de experimentación, algunos autores han observado efectos similares en humanos. Así, French y cols. (1999) observaron una reducción del peso fetal y de la circunferencia cefálica sin una mejora en la supervivencia con la utilización de tandas múltiples de corticoides. Banks y cols. (1999) por su parte no observaron ningún beneficio adicional en la incidencia de SDR, HIV o enfermedad pulmonar crónica con las tandas repetidas; por el contrario, objetivaron un incremento del riesgo de bajo peso, muerte neonatal e insuficiencia suprarrenal neonatal. Por último, otros autores han observado un incremento del riesgo de morbilidad infecciosa perinatal y muerte neonatal cuando se utilizan dosis múltiples. Estos hallazgos no son compartidos por todos los autores, existen series donde la utilización de múltiples tandas de corticoides demuestran ser beneficiosas en la reducción del SDR sin incremento de la morbilidad neonatal.

Aghajafari F y cols. (2001) realizaron un metaanálisis de todos los estudios observacionales donde se comparaban los efectos del tratamiento con tandas múltiples de corticoides y observaron que las pacientes tratadas con múltiples tandas presentaban un riesgo inferior de SDR, muerte neonatal y persistencia del ductus arterioso, sin que existiesen diferencias en la incidencia de HIV, enterocolitis, enfermedad pulmonar crónica, sepsis neonatal o bajo peso al nacer. A pesar de estos resultados, al tratarse de un metaanálisis

TABLA I COMPARACIÓN DE LOS RIESGOS RELATIVOS Y IC 95% PARA BETAMETASONA Y DEXAMETASONA

<i>Resultado</i>	<i>Betametasona vs control</i>	<i>Dexametasona vs control</i>
SDR	0,57 (0,46-0,69)	0,70 (0,60-0,83)
HIV	0,27 (0,12-0,57)	0,60 (0,43-0,83)
Infección fetal o neonatal	0,72 (0,44-1,19)	0,99 (0,62-1,57)
Muerte	0,47 (0,35-0,62)	0,84 (0,59-1,18)
Infección materna	1,33 (0,92-1,92)	1,17 (0,85-1,60)

SDR: síndrome de distrés respiratorio. HIV: hemorragia intraventricular.

de estudios observacionales sujeto a sesgos importantes, no es posible establecer el efecto real de las tandas repetidas de corticoides, siendo necesario disponer de estudios randomizados.

En 2001, Guinn y cols. publicaron en *JAMA* los resultados de un estudio randomizado en el que comparaban el tratamiento con una única tanda de corticoides con tandas semanales en gestantes entre 24 y 32 semanas. Los autores decidieron suspender el estudio después del análisis intermedio, cuando se habían incluido la mitad de las pacientes previstas (502 gestantes) al observar que no existía reducción del SDR ni de la morbilidad neonatal agrupada, pero en cambio en el grupo tratado con múltiples tandas se observó un incremento significativo de la incidencia de HIV (RR: 3,8 95% CI 0,8-17,5). La suspensión prematura de este estudio ha sido muy criticada en la literatura ya que un análisis más detallado de los resultados muestra que en el subgrupo de menos de 28 semanas, la administración de dosis repetidas de corticoides condujo a una disminución significativa del SDR.

Debido a los resultados no concluyentes de todos estos estudios se han puesto en marcha diferentes estudios a nivel mundial (MACS, TEAMS, etc.) para intentar responder a la pregunta de si es mejor utilizar tandas únicas o múltiples en la prevención del SDR.

¿Qué corticoide es mejor: betametasona o dexametasona?

Betametasona y dexametasona son estructuralmente similares y tienen la misma potencia corticoidea. En el metaanálisis de Crowley, en 11 de los 18 estudios incluidos se utilizó betametasona mientras que en 5 se utilizó dexametasona, en los dos restantes el corticoide utilizado fue el cortisol. En este metaanálisis se concluía que tanto la dexametasona como la betametasona eran efectivas en la reducción del SDR. Sin embargo, un análisis más detallado demuestra que todos los riesgos relativos para los resultados estudiados son mejores para betametasona que para dexametasona (Tabla I).

Por otra parte, la administración de dosis múltiples de dexametasona pero no de betametasona se ha asociado a un incremento de riesgo de leucomalacia periventricular a los 2 años de edad. Betametasona se ha asociado a reducción de la variabilidad de la FCF y de los movimientos fetales que es transitoria, recuperarán

dose a los 4-5 días del inicio de la terapia. Por todo ello, el corticoide de elección en la prevención del SDR en el feto pretérmino es la betametasona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:1073-80.
2. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**:843-9.
3. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**:254-62.
4. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. *J Appl Physiol* 1984;**57**:1577-9.
5. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;**(4)**:CD000065.
6. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000;**105**:77.
7. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejan N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol* 1999;**93**:174-9.
8. French NP, Hagan R, Evans SH, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**180**:114-21.
9. Goldenberg RL, Wright LL. Repeated courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2001;**97**:316-17.
10. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**286**:1581-7.

11. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 878-81.
12. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; **50**:515-25.
13. Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA, Wardle P. Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**:483-8.
14. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; **98**:144-50.
15. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; **273**:413-18.
16. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; **78**:388-92.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome*. Clinical Guideline No. 7. London: RCOG; 2004.
18. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**:335-44.
19. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; **360**:1489-97.
20. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**:925-9.
21. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal beta-methasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 810-14.
22. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001; **98**:491-7.
23. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; **10**:294-301.
24. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000; **284**:1417-24.

Tratamiento de la RPM antes de la semana 28

T. Cobo, M. Palacio

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) en gestaciones de menos de 37 semanas, con una prevalencia del 3-17%, representa aproximadamente un 30% de los partos pretérmino. La RPM por debajo de las 28 semanas es una complicación obstétrica infrecuente (1-7/1.000 gestaciones) pero de manejo complejo que se asocia a una importante morbimortalidad materno-fetal.

Los principales contribuyentes del mal resultado perinatal en el caso de las RPM de menos de 28 semanas son la hipoplasia pulmonar, la severidad y persistencia de oligoamnios, la prematuridad y la sepsis.

Se describe una mortalidad perinatal que oscila del 33 al 54%. Un 67% de los recién nacidos presentarán distrés respiratorio, un 53% displasia broncopulmonar, un 40% hemorragia intraventricular, y un 7% sepsis. En el seguimiento de los recién nacidos a los 2 años de vida, el riesgo de secuelas neurológicas mayores es del 6-44%. No obstante, no hay suficiente bibliografía sobre los resultados neurológicos a largo plazo y, en general, vendrán marcados por la presencia de infección y por el grado de prematuridad en el momento del parto.

El riesgo de corioamnionitis es del 13-60%. La corioamnionitis es responsable de importante morbilidad materna incrementando el riesgo de sepsis, accidentes tromboembólicos, atonía uterina, transfusión sanguínea, complicaciones de la herida quirúrgica, histerectomía. A nivel neonatal, la infección intraamniótica se asocia a peores resultados neonatales (apgar más bajos, acidosis, convulsiones, sepsis, y encefalopatía hipoxico-isquémica de tipo infeccioso, con su forma más grave, la leucomalacia periventricular desencadenante de parálisis cerebral).

El manejo obstétrico generalmente incluye una actitud conservadora con administración de antibióticos profilácticos en el momento del ingreso y corticoterapia para mejorar la madurez pulmonar a partir de las 24.0 semanas. La inducción del parto se reserva en pacientes con evidencia clínica de infección intraamniótica, evidencia de madurez pulmonar fetal, distrés fetal o en edades gestacionales superiores a las 34 semanas. Es más confuso la actitud terapéutica en RPM extremadamente precoces.

No existe consenso sobre el manejo obstétrico óptimo de dichas gestaciones ni referencia en la literatura sobre los riesgos y beneficios de la opción expectante domiciliaria versus el ingreso hospitalario continuado hasta el momento del parto. En edades previales, los malos resultados perinatales descritos en la literatura, con una mortalidad del 40-60%, podrían justificar la interrupción legal del embarazo. Sin embargo, los avances en el manejo perinatal, como el uso antenatal de corticoides y antibióticos, y la terapia postnatal con surfactante, estrategias de ventilación más efectivas y la mejora de la nutrición neonatal, han mejorado discretamente la supervivencia de los recién nacidos.

¿CUÁLES SON LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE MAL RESULTADO PERINATAL EN GESTACIONES CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS POR DEBAJO DE LAS 28 SEMANAS?

Los principales contribuyentes del mal resultado perinatal en el caso de las RPM de menos de 28 semanas son la hipoplasia pulmonar, la severidad y persistencia de oligoamnios, la prematuridad y la sepsis.

Hipoplasia pulmonar

La hipoplasia pulmonar letal raramente ocurre en roturas de membranas más allá de las 24 semanas, probablemente porque la fase crítica del desarrollo pulmonar (fase canalicular) tiene lugar entre las 17 y las 24 semanas de gestación. El riesgo de hipoplasia pulmonar en RPM precoces es del 1,1 al 28%, según las series. La mortalidad asociada a hipoplasia pulmonar es muy alta, del 70% (3 veces más que en recién nacidos de edad gestacional similar con un desarrollo pulmonar normal). A pesar de su alta mortalidad, en los supervivientes diagnosticados de hipoplasia pulmonar, no se ha hallado una disminución de la capacidad funcional respiratoria en el seguimiento neonatal posterior.

Los factores predictores de hipoplasia pulmonar descritos en la literatura son la edad gestacional en el momento de la amniorraxis (a partir de la semana 26 el riesgo es casi nulo), el oligoamnios severo y persistente (definido por columna de líquido amniótico < a 1 cm durante > 1 semana), y el intervalo de tiempo desde la amniorraxis hasta el momento del parto.

La patogenia de hipoplasia pulmonar es idiopática. La pérdida de líquido pulmonar produce que la presión intratorácica exceda la presión intraamniótica. El oligoamnios se asocia a presión intraamniótica baja. La hipótesis propuesta para explicar la patogenia de la hipoplasia pulmonar en las RPM precoces es que la presión intratraqueal excede la presión intraamniótica con una pérdida neta de líquido pulmonar a la cavidad amniótica.

La identificación de los fetos con mayor riesgo de hipoplasia pulmonar después de RPM permitiría diferenciar aquellas gestaciones en las que es posible una conducta expectante versus aquellas en las que se debería finalizar la gestación debido a su mal pronóstico. Ni las biometrías pulmonares ni los movimientos respiratorios ni el doppler pulmonar son buenos indicadores de hipoplasia pulmonar. A nivel prenatal, en los casos de RPM precoces, la RMN, que valora la densidad pulmonar, podría ser un indicador indirecto predictor de hipoplasia. En fetos en los que se sospecha hipoplasia pulmonar, el volumen relativo pulmonar está reducido. Conocer dicho volumen pulmonar permitiría predecir y cuantificar la hipoplasia. Además la intensidad de señal del pulmón fetal medido por RMN es también un buen indicador de maduración pulmonar fetal. Aunque se desconoce la patogenia de la hipoplasia, parece ser que el líquido am-

niótico juega un papel fundamental. Así, intensidades de señal altas, indicarían un gran volumen de líquido pulmonar, mientras que en ausencia de líquido pulmonar, las intensidades serían bajas.

A la espera de mejorar el diagnóstico prenatal de hipoplasia pulmonar, el diagnóstico definitivo sigue realizándose a nivel neonatal basándose en criterios clínicos, radiológicos e histológicos. Criterios clínicos: inicio súbito de insuficiencia respiratoria requiriendo presiones ventilatorias altas y complicándose a menudo con hipertensión pulmonar. Criterios radiológicos: elevación diafragma y pulmones mal aireados. Criterios histológicos: cociente peso pulmonar/peso corporal inferior o igual a 0,012.

Severidad y persistencia del oligoamnios.

Se define como oligoamnios severo, la columna de líquido amniótico inferior a 1 cm. Columnas < 1 cm de forma mantenida se asocian a mayor riesgo de deformidades esqueléticas y mayor riesgo de hipoplasia pulmonar.

La valoración del líquido amniótico, juega un papel crítico en el manejo conservador de RPM extremas. La presencia de una columna máxima de líquido amniótico > 2 cm sería un factor pronóstico excelente de ausencia de hipoplasia pulmonar, independientemente de la edad gestacional en el momento de la RPM o del intervalo de tiempo desde la RPM al parto. Con una sensibilidad para predecir hipoplasia pulmonar del 100%, especificidad del 38%, VPP del 38% y VPN del 100%, la columna máxima de líquido amniótico de 2 cm se considera por la mayoría de autores el punto de corte a utilizar en el caso de oligoamnios para predecir la hipoplasia.

Los RN con oligoamnios severo tienen mayor riesgo de desaceleraciones intraparto, mayor tasa de cesáreas, mayor riesgo de corioamnionitis, apgar más bajos (pero no más acidosis); más deformidades esqueléticas (aunque su prevalencia es baja, del 1%), mayor hipoplasia pulmonar letal y mayor probabilidad de morir en el período neonatal.

En RPM menores a 25 semanas, con oligoamnios severo (<1 cm) durante más de 14 días la mortalidad es del 91% (el 87% de éstos, por hipoplasia pulmonar).

La prematuridad

La prematuridad en los casos de RPM antes de la semana 28 va a depender de tres factores: la edad ges-

TABLA I SUPERVIVENCIA Y SECUELAS EN PREMATUROS DE MENOS 32 SEMANAS

EG	Supervivencia	No secuelas	Secuelas menores	Secuelas mayores
≤25 sem	37%	42%	29%	29%
26-27	71%	84%	8%	8%
28-29	89%	93%	2%	5%
30-32	94%	90%	4%	6%

Hospital Clínic-Maternitat 2004.

tacional en el momento de la rotura de membranas, que es un factor predictor independiente de mal pronóstico antes de las 22 semanas, la edad gestacional en el momento del parto y el intervalo de tiempo entre la rotura prematura de membranas y el parto.

Los porcentajes de supervivencia así como de secuelas mayores y menores que se deriven de la prematuridad dependerán de los resultados que cada Servicio de Neonatología ofrezca.

La infección intraamniótica

La infección intraamniótica es considerada una de las causas conocidas más frecuentes de prematuridad con una prevalencia en los partos pretérmino del 10 al 40%.

Como complicación obstétrica, la infección intraamniótica aparece tanto en pacientes con rotura de membranas, en un 13-60% de los casos, como en pacientes con amenaza de parto prematuro y membranas íntegras, presente en un 5-15%.

La invasión microbiana de la cavidad amniótica no sólo es considerada factor de riesgo para parto pretérmino, sino también de rotura de membranas espontánea, corioamnionitis clínica y resultados neonatales adversos (índices de apgar más bajos, distrés respiratorio, sepsis, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, bajo peso al nacer y daño cerebral perinatal).

La leucomalacia periventricular se considera la forma más grave de encefalopatía de origen infeccioso. Sus lesiones hipoxico-isquémicas son parcialmente provocadas por mediadores celulares de respuesta inflamatoria, las citoquinas. En neonatos nacidos pretérmino con diagnóstico histológico de corioamnionitis, el riesgo relativo de presentar parálisis cerebral es de 1,6 (IC 95% 0,9-2,7) y de 2,1 de presentar leucomalacia periventricular (IC 95% 1,5-2,9).

¿QUÉ MANEJO TERAPÉUTICO SE REALIZA EN ESTE TIPO DE GESTACIONES?

El manejo óptimo de este tipo de gestaciones se basa en el uso de antibióticos y en la maduración pulmonar con corticoides a partir de las 24.0 semanas de gestación. Por la prematuridad que acompaña a este tipo de complicaciones, es básico disponer de un centro de referencia de tercer nivel al que derivar estas gestaciones con un buen equipo neonatológico que lo respalde.

Antibioterapia

Los antibióticos en RPM de menos de 28 semanas, han demostrado disminuir el riesgo de sepsis fetal y materna, así como disminuir la morbilidad neonatal asociada.

A raíz de los resultados del ORACLE resulta evidente que la antibioterapia reduce el porcentaje de infección materna, retrasa el parto, reduce el porcentaje de infecciones neonatales, de distrés respiratorio, de secuelas neurológicas mayores así como la mortalidad antenatal y neonatal.

El tipo de antibiótico a utilizar va a depender de la sensibilidad a éstos de las cepas microbianas prevalentes en cada centro.

La mayoría de autores recomiendan el uso parenteral de antibióticos durante la primera semana de ingreso y su repetición únicamente si los cultivos iniciales son positivos para algún germen.

Corticoides antenatales

Es conocido el efecto de los corticoides para reducir el riesgo de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, muerte perinatal y secuelas neurológicas.

Actualmente está indicado a partir de las 24.0 semanas de gestación. La viabilidad fetal en algunos cen-

tros se considera a partir de las 23 semanas. Algunos estudios sugieren iniciar la maduración pulmonar a partir de las 23 semanas, aunque su efectividad a esta edad gestacional aún es desconocida.

Diferentes autores han sugerido un aumento del riesgo de corioamnionitis en las gestaciones complicadas con RPM si se utilizan de manera sistemática dosis repetidas de corticoides. Lee y cols. presentan su serie de casos con un 49% de corioamnionitis en el grupo en que se utilizaron dosis repetidas y 31% en el que se administró una tanda única. A la luz de la literatura reciente, en el momento actual se tiende a ser restrictivo en la utilización de dosis repetidas de corticoides en este grupo de pacientes. Únicamente se utilizan dosis de recuerdo ante la desestabilización del cuadro (aparición de dinámica uterina, metrorragia, etc.) que sugiera una finalización inminente.

Conducta activa

Se plantea en casos muy concretos, principalmente cuando la RPM se produce en edades gestacionales previables. La conducta activa puede consistir en técnicas invasivas cuyo objetivo sea recuperar el líquido amniótico (amnioinfusión), o técnicas para evitar una mayor pérdida de líquido (amniopatch, tapón cervical de fibrina, esponja de gelatina).

No obstante, estos tratamientos activos que se proponen no han demostrado una mejoría significativa de la supervivencia neonatal respecto la actitud conservadora con antibioterapia y corticoides antenatales.

Amnioinfusión

El procedimiento es vía transabdominal. Se inyecta un volumen de 100-200 ml de suero fisiológico vía intraabdominal con el objetivo de reducir el riesgo de corioamnionitis, prevenir la hipoplasia pulmonar y retrasar el parto.

Indicado en casos de oligoamnios severo.

Las amnioinfusiones aumentan el intervalo de tiempo entre el momento de la amniorrexia y el parto, la edad gestacional en el parto y el peso de los recién nacidos de forma estadísticamente significativa.

Sin embargo, las amnioinfusiones seriadas también aumentan el riesgo de corioamnionitis, de desprendimiento de placenta, de prolapsos de cordón y de parto pretérmino.

La supervivencia global descrita es del 67%.

Amniopatch

El método consiste en la amnioinfusión de 100-200 ml de suero fisiológico e inyección de 1/2 unidad de plaquetas y 1/2 unidad de crioprecipitados en la cavidad intraamniótica vía abdominal.

El mecanismo de acción es la activación plaquetar con formación de fibrina que activa los fibroblastos y las células amnióticas induciendo un proceso inflamatorio que favorece el sellado de las membranas.

Indicado actualmente sólo en el caso de amniorrexia yatrogénicas.

Los efectos secundarios descritos son serotoninérgicos (hipotensión, bradicardia). Hay muertes intraútero posiblemente relacionadas con la dosis utilizada de plaquetas/crioprecipitados. El porcentaje de sellado descrito en la literatura es del 90%.

Esponja de gelatina

La técnica se inicia con un cerclaje tipo McDonald. Se realiza una amnioinfusión de 150-200 ml de suero fisiológico. Posteriormente, se procede a la punción ecoguiada transabdominal con un trocar de 3 mm para la inyección de la gelatina. Es posible repetir la amnioinfusión si en los controles de líquido amniótico, la columna máxima de líquido es inferior a 1,5 cm.

El procedimiento está indicado en amniorrexia espontáneas o iatrogénicas y en oligoamnios severos o anhidramnios.

La supervivencia neonatal descrita es del 40%.

Tapón de fibrina

Formado por fibrinógeno, factor XIII, trombina, calcio, fibronectina, inhibidores de la fibrinólisis.

Está indicado en oligoamnios severo tras amniorrexia espontánea o yatrogénica.

El tapón de fibrina tiene acción barrera; evita la infección intraamniótica vía ascendente; promueve la angiogénesis (acelerando el crecimiento tisular local y reparando el defecto de membrana); contiene inhibidores de la fibrinólisis (ácido amniocaproico) cuyo papel es estabilizar el tapón de fibrina. Se optimiza la adhesividad del tapón si se añaden plaquetas.

El procedimiento consiste en la inyección del tapón de fibrina ecoguiado vía transcervical (1-2 ml de fibrina con crioprecipitado y 1-2 ml de trombina con ácido amniocaproico.) Existe la opción de repetir el proceso si no se ha recuperado el líquido.

Está descrita una supervivencia neonatal del 54%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;**101**:178-93.
2. Winn HN, Chen M, Amon E, Leet TL, Shumway JB, Mostello D. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes. A critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:1638-44.
3. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia. Pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol* 1995;**86**:466-75.
4. Roberts A, Mithcell J. Pulmonary hypoplasia and fetal breathing in preterm premature rupture of membranes. *Early Hum Dev* 1995;**41**:27-37.
5. Vergani P, Guidini A, Locatelli A, Cavallone A, Ciarla I, Cappellini A, et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:1359-64.
6. Farooqi A, Holmgren P.A, Engberg S, Serenius F. Survival and 2 year outcome with expectant management of second trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;**92**:895-901.
7. Taylor J, Garite TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984;**64**:615-20.
8. Major CA, Kitzmiller JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**163**:838-44.
9. Morales W, Talley T. Premature rupture of membranes at < 25 weeks:A management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993;**168**:503-7.
10. Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of membranes between 20 and 25 weeks' gestation:role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:1139-44.
11. Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, MacKendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature of the membranes. *Am J Obst Gynecol* 2004;**190**:183-7.
12. Kilbride HW, Yeast J, Thibeault DW. Defining limits of survival: Lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:675-81.
13. Shumway JB, Al-Mert A, Amon E, Cohhan B, Amini S, Abboud M et al. Impact of oligoamnios on maternal and perinatal outcome of spontaneous premature rupture of the membranes at 18-25 weeks. *J Matern Fetal Med* 1999;**8**:20-23.
14. Xiao ZH, André P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membrane before 25 weeks of gestation. *Eur J Obs Gyn Reprod Biol* 2000;**90**:67-71.
15. Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2001;**41**:389-94.
16. Lee MJ, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson M.W, McGregor S et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2004;**103**:274-281.
17. Kenyon SL, Taylor DJ. Antibiotics for preterm premature rupture of the membranes. *Cochrane Library*, 2000, issue 3. Update Software.
18. Marret H, Descamps Ph, Fignon A, Perrotin F, Body G, Lansac J. Conduite à tenir devant une rupture prématurée des membranes sur une grossesse monofœtal avant 28 semaines d'aménorrhée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998;**27**:665-675.
19. Gonçalves L, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. Mental retardation and developmental disabilities. *Research reviews* 2002;**8**:3-13.
20. Furman. Clinical significance and outcome of preterm prelabor ruptura of membranas: population based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000;**92**:200-216.

Antibióticos en la RPM

V. Cararach, J. Bosch, X. Carbonell, M. Palacio

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de las membranas (RPM) es un acontecimiento frecuente (4-18%) y en nuestro Hospital tiene lugar en el 9,8% de los embarazos. Tres cuartas partes de ellas ocurren a término pero el resto ocasionan una parte importante de los partos pretérmino, sobre todo antes de la semana 32 en que suponen alrededor del 30% de ellos y a través de ellos una parte importante de las muertes perinatales (Tabla I).

La causa de la RPM no es siempre conocida, pero desde los años 80 sabemos que en cerca de un 30% de ellas si al ingreso por RPM se efectúa un cultivo de líquido amniótico (LA) se obtiene un resultado positivo, aún sin ningún signo clínico ni analítico de infección intraamniótica (Tabla II). No es extraño pues que entre las complicaciones de la RPM se incluyan infecciones maternas (corioamnionitis, fiebre puerperal, tromboflebitis e incluso shock séptico), y también fetales y neonatales (sepsis neonatal, meningitis, bronconeumonía y posible muerte). Querriamos señalar que las corioamnionitis clínicas (CA) tienen lugar en

alrededor de un 30-40% de las RPM tratadas conservadoramente antes de las semana 30, que obligan a terminar el embarazo por este motivo, y que a su vez en un 30% de ellas aparecerá una sepsis neonatal.

ANTIBIÓTICOS EN LA RPM. PUNTOS CONTROVERTIDOS

En los años 80 se empiezan una serie de estudios entre los que se incluye el que realizamos en España bajo los auspicios de la SEMEPE de la SEGO, en los que se intentó el tratamiento con antibióticos para prevenir la infección intraamniótica y las complicaciones maternas y fetales o NN que hemos indicado. La mayoría de estudios no tenían sin embargo un número suficiente de casos para llegar a conclusiones definitivas, hasta que llegó el primer metaanálisis sobre este tema publicado en la revista Lancet en 1995 (Mercer y Arheart), seguido de los de Egarter en el AM JOG y el de Ananth en el *Obstet & Gynecol Surv*, ambos en 1996, y otros que ocasionaron que la Cochrane, el ACOG y los protocolos de la SEGO recomendaran la utilización

TABLA I PORCENTAJE DE RPM POR GRUPOS DE SEMANAS

Grupos de sem.	< 28	28,0-< 32	32,0-< 34	34,0-< 37	≥ 37	Total
Nº de RPM	22	63	59	193	791	1.128
Nº partos	101	190	187	788	10.232	11.498
% RPM	21,8	33,2	31,6	24,4	7,7	9,8

RPM-Pretérmino: 337 (2,93%). Partos pretérmino: 1.266 (11,01%). % de RPM en partos pretérmino: 26,6%.

TABLA II CULTIVOS POSITIVOS EN LA OBTENIDO POR AMNIOCENTESIS, AL INGRESO DE PACIENTES CON RPM PRETÉRMINO

Autor	Año	N° casos
Garite	1982	20/86
Broelzhuizen	1985	15/53
Vintzileos	1986	12/54
Romero	1988	65/221
Dudley	1991	29/79
Gauthier	1992	56/117
Romero	1993	42/110
Averbuch	1995	32/90
Carroll	1996	30/82
Total	301/811	(37,41%)

Asrat T, Clin Per 2001.

de los mismos en los partos pretérmino (Tablas III y IV), para conseguir retrasar el parto, disminuir las corioamnionitis y las sepsis neonatales. Creemos sinceramente que en este punto en estos momentos no hay discusión, aunque sí quedan puntos controvertidos:

- ¿Qué antibiótico utilizar?
- ¿Por cuánto tiempo?
- ¿Sólo en RPM pretérmino, o también a término?

TABLA V LOS PRINCIPALES GÉRMENES AISLADOS SEGÚN LOS ESTUDIOS CLÁSICOS

Alta virulencia	n (%)	Baja virulencia	n (%)
Anaerobios Gram (+)		Anaerobios	
<i>Peptostreptococcus</i> sp	8 (15)	<i>E. lentum</i>	6 (12)
<i>Clostridium</i> sp	6 (12)	<i>Propionobacterium</i> sp	3 (6)
Anaerobios Gram (-)			
<i>Bacteroides</i> sp	17 (33)		
<i>Fusobacterium</i> sp	4 (8)		
Aerobios Gram (+)		Aerobios	
<i>Streptococcus</i> Grupo B	8 (15)	<i>Lactobacillus</i>	20 (38)
α <i>Streptococcus</i>	6(12)	<i>Difteroides</i>	10 (19)
<i>Enterococcus</i> sp	2 (4)	<i>S. epidermidis</i>	4 (8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2)	Otros	2 (4)
<i>Gamma Streptococcus</i>	1 (2)		
Aerobios Gram (-)			
<i>Escherichia coli</i>	7 (14)		
<i>Klebsiella</i> sp	4 (8)		
<i>Proteus</i> sp	2 (4)		

Tomada de Gibbs y Blanco J Inf Dis 1980.

TABLA III METAANÁLISIS SOBRE: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS EN RPM PRETÉRMINO Y CON TRATAMIENTO EXPECTANTE

El tratamiento con antibióticos disminuye significativamente:

- Parto antes de 48 horas
- Parto antes de 7 días
- Corioamnionitis clínica
- Endometritis puerperal
- Supervivencia NN
- Sepsis NN
- SDR
- HIV

B M Mercer and K L Arheart, *The Lancet* 1995;346:1271-1279.
Egarter et al, *Am J Obstet Gynecol*;1996;174:589-9. C V Ananth, et al, *Obstetrical and Gynecological Survey* 1996;51: 324.

TABLA IV DATOS DEL METAANÁLISIS DE LA COCHRANE SOBRE RR DE RESULTADOS ADVERSOS EN RPM PRETÉRMINO, COMPARANDO EL GRUPO TRATADO CON ANTIBIÓTICOS CON EL GRUPO PLACEBO

Parto dentro de 48 horas	0,71 (0,58-0,87)
Parto en 7 días	0,80 (0,71-0,90)
Corioamnionitis	0,57 (0,37-0,86)
Sepsis NN confirmada	0,68 (0,53-0,87)
Ecografía cerebral anormal	0,82 (0,68-0,90)

Klein Laura L and Gibbs Ronald S. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1473-1502).

TABLA VI PRINCIPALES GÉRMESES Y SU REPERCUSIÓN CLÍNICA

Gérmenes aislados en 408 casos de IIA clínica: n (%)					
<i>U. urealyticum</i>	193 (47)			<i>Peptostreptococcus sp</i>	38 (9)
<i>M. hominis</i>	125 (31)			<i>Escherichia coli</i>	33 (8)
<i>B. bivius</i>	120 (29)			<i>Fusobacterium</i>	23 (6)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	99 (24)			<i>Enterococcus sp</i>	22 (5)
<i>Streptococcus</i> Grupo B	60 (15)			Otros germ. aerobios Gram neg	21 (5)
Repercusiones de la IIA clínica según el tipo de germen: n (%)					
Germen	n	Sepsis NN	Muerte NN por sepsis	Sepsis materna	Sepsis NN o materna
Total	408	19(5%)	4 (1%)	23(6%)	39 (10%)
S. grupo B	60	4(7%)	2(3%)	11(18%)	15 (25%)
<i>E. coli</i>	33	6(18%)	1(3%)	5 (15%)	11 (33%)
Anaerobios	178	-	-	2(1%)	2 (1%)

Tomada de Gibbs R y Duff P, AJOG 1991.

DISCUSIÓN

Veamos cuáles son los gérmenes que causan mayores problemas: por un lado infecciones intraamnióticas y por otro lado, sepsis neonatales. Los estudios clásicos identificaron (Gibs y Blanco, 1980) los siguientes gérmenes como los más frecuentes: bacteroides en un 33%, seguidos de peptoestreptococos, estreptococos del grupo B y *Echerichia coli* en un 15% cada uno de ellos (Tabla V).

Sin embargo, 10 años más tarde el mismo Gibbs ahora con Duff publicó en AJOG el mismo estudio en 408 casos de IIA y sus repercusiones según los gérmenes. En él aparecen con mayor frecuencia el *Ureaplasma urealyticum*, el *Micoplasma*, *Bacteroides bivius*, y *Gardnerella vaginalis* con frecuencias mayores del 20% cada uno (son infecciones polibacterianas) y en segundo grupo con frecuencias de entre 15 y 5% que son los que causarán mayores problemas (Tabla VI).

Veamos ahora cuáles son los gérmenes identificados en nuestro hospital en dos períodos de tiempo (1986-1991 y 2002-2004) que suman un parecido número de partos en las infecciones intraamnióticas (Tabla VII), y veamos finalmente los gérmenes que nos han causado sepsis neonatales (Tabla VIII).

En la tabla VII podemos observar que en el segundo período han disminuido mucho las sepsis por *Streptococo agalactiae*, debido al cribado y tratamiento sistemático de dicho germen, y en cambio han aumentado los *Escherichia coli*, los anaerobios y las levaduras.

TABLA VII GÉRMESES IDENTIFICADOS EN LA, HEMOCULTIVO O CULTIVO DE PLACENTA EN CASOS DE CORIODAMNIONITIS EN DOS PERÍODOS CON PARECIDO NÚMERO DE PARTOS

Años	1986-2001	2002-2004
N	47	52
Inf. monomicrobianas	31 (65,9%)	40 (76,9%)
Inf. polimicrobianas	16 (34,1%)	12 (23,1%)
Gérmenes aerobios	57(90,5%)	54 (80,6%)
Gram (+)	38 (60,3%)	28 (41,8%)
<i>Streptococcus viridans</i>	7	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	6
<i>Gardnerella</i>	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	1
Gram (-)	19 (30,2%)	26 (38,8%)
<i>Escherichia coli</i>	12	19
<i>Proteus mirabilis</i>	2	4
<i>Morganella morganii</i>	2	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1
Gérmenes anaerobios	6 (9,5%)	11 (16,6%)
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0
<i>Bacteroides sp</i>	1	3
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	5
<i>Fusobacterium sp</i>	0	2
Levaduras	0 (0%)	2 (3,4%)
<i>Candida albicans</i>	0	2

TABLA VIII BACTERIAS AISLADAS EN SEPSIS NN POR GRUPOS DE SEMANAS

Grupos de sem	<28	28,0-<32	32,0-<34	34,0-<37	≥37	Total
Corioamn. (%)	14 (63,6)	21 (33,3)	12 (20,3)	7 (7,6)	10 (1,26)	64 (5,7)
Sepsis NN (%)	6 (27,2)	7 (33,3)	3 (25)	-	2 (20,0)*	18 (28,1)
Muerte por infec. (%)	2 (33,3)	2 (28,5)	-	-	-	4/18 (22,2)
<i>Escherichia coli</i>	1/3	2/4	-	-	-	3/7 (42%)
<i>Klebsiella</i>	-	-	0/1	-	-	0/1
<i>Proteus</i>	1/1	0/1	-	-	-	1/2 (50%)
<i>Enterococcus</i>	0/1	-	-	-	-	0/1
<i>Streptococcus agalact.</i>	0/1	0/1	-	-	-	0/2
<i>Streptococcus pneum.</i>	-	0/1	-	-	-	0/1
<i>Listeria*</i>	-	0/1	-	-	0/2	0/3
<i>Candida albicans</i>	0/1	0/1	-	-	-	0/2

Hospital Clínic-Maternitat 2002-2004.

TABLA IX RPM: SENSIBILIDAD A LAS COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS USADOS EN IAI O SNN EN %

Antibióticos	Todas las cepas (%)	Sólo aerobios (%)
Ampicilina	59,6	64,7
Ampicilina + Gentamicina	79,0	88,2
Ampicilina + Gentamicina + Clindamicina	83,9	88,2
Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol	90,3	88,2
Clindamicina + Gentamicina	71,0	72,5
Eritromicina	33,8	35,2
Eritromicina + Gentamicina	64,5	72,5
Ampicilina + Cefoxitina	90,3	92,2
Ampicilina + Cefotaxima	85,5	96,1
Amoxicilina/clavulánico*	82,2	86,3
Imipenem**	96,8	98,0

En negrita los antibióticos o sus combinaciones que llegan al 80%. *Riesgo ECN. **Reservado casos de sospecha de resistencia. Hospital Clínic-Maternitat 2002-2004.

En la tabla VIII vemos que en el período 2002-2004 las sepsis neonatales han causado 4 muertes todas ellas antes de la semana 32 y por gérmenes Gram (-).

Si pasamos ahora a ver la sensibilidad de los gérmenes aislados a los distintos antibióticos y sus combinaciones más usadas, podemos observar que las combinaciones que se acercan o pasan del 80% de sensibilidad son ampicilina y gentamicina, especialmente si les añadimos clindamicina o metronidazol, y ampicilina cefoxitina y ampicilina y cefotaxima,

aunque la amoxicilina con clavulánico sería una buena combinación, y por supuesto el imipenén que reservamos para casos graves en que se sospecha resistencia (Tabla IX).

Ya hemos visto que la combinación amoxicilina-Clavulánico es una buena combinación desde el punto de vista microbiológico. Por ello, en el documento de la SEGO sobre prematuridad se acordó que en lugar de utilizar como profiláctico un antibiótico con posibilidad de efectos secundarios como es la gentamicina (que se había decidido utilizar en el estudio mul-

TABLA X BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS FOR PRETERM, PRELABOUR RUPTURE OF FETAL MEMBRANES: THE ORACLE I RANDOMIZED TRIAL

	N=4826			
	Erytrom. (1.190)	Amoxi-cl. (1.205)	Erytro and Amox-cl. (1.189)	Placebo (1.225)
Delivery <48 h	34,8%	30,5%	31,3%	40,7%
Delivery < 7 días	60,9%	57,7%	54,4%	63,3%
Positive cultures	5,7%	6,8%	7,0%	8,2%
NEC. Sosp	2,1%	4,1%	3,5%	2,7%
NEC	0,9%	1,9%	1,7%	0,5%
Abnormal cerebral US	4,2%	3,8%	3,9%	5,0%
Muerte NN	5,9%	6,6%	6,5%	6,7%
PPAntib. Mother	20,3%	21,4%	17,3%	26,9%

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W and the ORACLE collaborative Group. *The Lancet* 2001;357:979-988.

ticéntrico de RPM tomando los datos de los neonatólogos que era la combinación que utilizaban porque les cubría bien los gérmenes que les causaban problemas), pasar el tratamiento que parecía menos tóxico y con la misma eficacia, es decir la asociación amoxiclavulánico. Sin embargo, en el año 2001 salió publicado en el *Lancet* el trabajo de Kenyon y el grupo ORACLE (en el que no participamos por considerar que no era ético para nosotros utilizar placebo en una rama cuando nuestros resultados del estudio randomizado nos demostraba la eficacia de los antibióticos) y en el que se comparaba eritromicina con amoxicilina-clavulánico, con ambos y con placebo. El resultado se muestra en resumen en la tabla X en la que lo más importante es que en los grupos en los que participa la combinación amoxicilina-clavulánico aparece un incremento de enterocolitis necrotizante (ECN) que llega a ser significativa. Quedan ahí algunos o bastantes puntos oscuros, pero es un toque de atención y por prudencia creemos que hay que recomendar no utilizar esta combinación en los partos pretérmino con RPM pretérmino, dado que este riesgo si se confirma es importante, aunque a término, en que el riesgo de ECN es muy bajo, sí se podría utilizar.

Quedan dos puntos de controversia que son: por cuánto tiempo hay que utilizar los antibióticos, y si a término deben ser utilizados o no.

Sobre el primero de estos puntos hay pocos trabajos que se ocupen de ello, aunque uno reciente de Segel (2003) compara la utilización entre tres y cinco días

as sin hallar diferencias y no queda claro en la mayoría de recomendaciones. En España el acuerdo fue seguir la misma pauta que apreció razonable en el estudio multicéntrico y que nos dió buenos resultados: se inician después de la toma de muestras endocervicales (no endometriales) para cultivo y se mantienen cinco días hasta haber recibido los resultados en los que si hay gérmenes patógenos se ajusta el tratamiento y, en caso contrario, se suspende. Evidentemente si en algún momento hay indicios de sospecha de infección deben reinstaurarse de nuevo añadiendo clindamicina o una cefalosporina además de ampicilina.

En cuanto a si en las RPM a término hay que utilizar antibióticos también hemos venido recomendando la utilización de los mismos según se usó en el estudio multicéntrico, o sea en los casos de RPM que a las tres horas de la RPM no hay signos de parto. En estos casos, en el estudio citado (publicado en el *Acta Obstet Gynecol Scand* en 1998) el tratamiento antibiótico fue capaz de disminuir las sepsis neonatales (7 vs 1). La recomendación parece clara en los lugares en que no se realiza cribado sistemático del *Streptococo agalactiae* y probablemente lo es menos o está por demostrar, cuando se realiza dicho cribado, ya que la mitad de los casos eran sepsis por *Streptococcus* del grupo B pero ya hemos visto que actualmente han bajado las sepsis por este germen pero han subido algo las sepsis por *E. coli*. De momento seguimos diciendo que no hay acuerdo en este punto pero que es probable que siga siendo útil.

PUNTOS SIN DISCUSIÓN

- El uso de antibióticos se considera «*standard of care*» en la RPM pretérmino.
- No hay evidencia de:
 - ¿Qué antibiótico es mejor:
 - Eritromicina?
 - Ampicilina + Gentamicina?
 - Ampicilina + Cefoxitina?
 - ¿Por cuánto tiempo?
- En casos de CA hay que reiniciar antibióticos, y habría que añadir un anaerobicida en los casos que terminen en cesárea
- Hay suficientes indicios de que la asociación amoxicilina-clavulánico no debe ser usada en RPM pretérmino por aumentar el riesgo de EN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen RL. Epidemiology of premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;**34**:685-693.
2. Ananth CV, et al. Antibiotics in Preterm Premature Rupture of Membranes: A metaanalysis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1996;**51**:324.
3. Cavanan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of Premature Rupture of Membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004;**59**(9):678-689.
4. Botet F, Cararach V, Sentís J. Premature rupture of membranes in early pregnancy. *J Perinat Med* 1994;**22**: 45-52.
5. Cararach V. Rotura premature de membranes pretérmino. *Ann Esp Ped* 1995;**73**(5):88-94.
6. Cararach V, Botet F, Sentís J, Almirall R, Perez-Icañol E, and Spanish Collaborative Group on PROM. Administration of antibiotics to patients with rupture of membranes at term: A prospective, multicentric and collaborative study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;**77**:298-302.
7. Egarter C, Leitich A, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:589-597.
8. Gibbs RS, Blanco JD. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from patients with clinical Intraamniotic infection. *J Infect Dis* 1982;**141**:1-8.
9. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:1317-1326.
10. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W and the ORACLE collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *The Lancet* 2001;**357**:979-988.
11. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;**104**:1051-1057.
12. Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: Is there an optimal Gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005;**105**:12-17.
13. Newton ER. Preterm Labor, Preterm Premature Rupture of Membranes, and Chorioamnionitis. *Clin Per* 2005;**32**:571-600.
14. Mercer BH, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of premature rupture of membranes. *The Lancet* 1995;**346**:1271-1279.
15. Segel SY, Miles AM, Clothier B, Perry S, Macones GA. Duration of antibiotic therapy after premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;**189**: 799-802.
16. Slattery MM, Morrison U. Preterm delivery. *The Lancet* 2002;**360**(9344):1489-1497.
17. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and development of cerebral palsy at age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:675-681.

Cirugía endoscópica fetal

E. Gratacós

INTRODUCCIÓN

Durante la década anterior la fetoscopia ha consolidado de nuevo su posición dentro de la terapia fetal. La técnica se introdujo por primera vez hace ya más de 30 años y se utilizó especialmente a principios de los 80 para la obtención de sangre fetal a través de la punción de cordón. La introducción de la ecografía de alta definición convirtió en obsoleto el uso de la fetoscopia para esta aplicación y la fetoscopia quedó prácticamente abandonada. A partir de finales de los 80, la evolución en el conocimiento fisiopatológico de algunas condiciones fetales en combinación con los avances técnicos en microendoscopia llevaron a la concepción de nuevas aplicaciones fetoscópicas. La investigación desarrolló modelos experimentales para evaluar aspectos de seguridad y desarrollar técnicas operatorias, y después de años de experiencia clínica las terapias fetoscópicas han demostrado su aplicabilidad. La fetoscopia está en continuo desarrollo y hay todavía un largo camino para la investigación, pero un pequeño número de aplicaciones han ganado aceptación para el manejo de condiciones prenatales de muy mal pronóstico.

Dentro de la práctica clínica actual, la cirugía fetal se limita casi exclusivamente a la cirugía endoscópica, o fetoscopia.

ASPECTOS GENERALES DE CIRUGÍA FETOSCÓPICA

Una extensión de la medicina fetal

Los avances en el conocimiento de la base fisiopatológica para el desarrollo de algunas complicacio-

nes fetales llevaron a concebir terapias en las que era necesaria una visión directa de la placenta o cordón umbilical. Las primeras técnicas de endoscopia obstétrica se desarrollaron en el contexto de unidades de medicina fetal. Esto ha influenciado la naturaleza mínimamente invasiva de estos métodos, en los que el componente de guía ecográfica juega un papel tan esencial como la endoscopia en sí.

La endoscopia obstétrica requiere un equipamiento relativamente complejo y una combinación de destreza en cirugía endoscópica y guía ecográfica. Este aspecto y la relativamente baja incidencia de las complicaciones susceptibles de tratamiento fetoscópico ha limitado el número de centros que ofrecen esta técnica. Las intervenciones de endoscopia obstétrica se realizan prácticamente siempre a través de un único punto de entrada. De forma preferente se utilizan endoscopios de fibra óptica, dado que permiten diámetros pequeños con una buena calidad de visión. Una ventaja adicional es que la flexibilidad parcial de las fibras permite la utilización de endoscopios curvados, particularmente útiles en casos de placenta anterior. En la actualidad se utilizan endoscopios de diámetros entre 1,2 y 2 mm, con cánulas externas de 3 a 4 mm, en función de la edad gestación e intervención requerida. El acceso uterino se realiza de forma percutánea o a través de una minilaparotomía. El líquido amniótico es reemplazado parcialmente durante la operación por soluciones fisiológicas precalentadas con el fin de mejorar la visión o incrementar el espacio operatorio. Como ya se ha mencionado, la ecografía es esencial durante toda la intervención, para introducir y guiar los movimientos

del endoscopio con respecto a los fetos y cordones durante la intervención.

Desde que las primeras operaciones se realizaron, los resultados perinatales han mejorado progresivamente, al combinar el incremento de experiencia con algunos avances en instrumental y técnicas introducidos en los últimos años. Las técnicas hoy practicadas han alcanzado un rendimiento y resultados similares entre los diferentes centros que las ofrecen. La fetoscopia obstétrica se realiza en un pequeño número de casos en Europa y EE.UU., pero el número de centros crecerá probablemente en el futuro.

INDICACIONES Y RESULTADOS ACTUALES

Coagulación láser de anastomosis vasculares en el síndrome de transfusión feto-fetal (TFF)

La identificación fetoscópica y coagulación por láser de las anastomosis placentaria para el tratamiento de la TFF se propuso por primera vez por De Lia, pero no empezó a popularizarse hasta que Ville y Nicolaidis idearon un método percutáneo para su realización (De Lia utiliza una laparotomía amplia materna). La existencia de comunicaciones inter-fetales y por tanto un fenómeno de transfusión bilateral se da en prácticamente todas las placentas monocoriales. Las anastomosis pueden ser arterio-arteriales (AA), veno-venosas (VV), o un tipo más complejo, que se ha venido a llamar anastomosis arterio-venosa (AV). De hecho, ésta no es realmente una anastomosis anatómica, si no funcional. Se trata en realidad de un cotiledón compartido, que es perfundido por una arteria procedente de uno de los fetos pero drenado por una vena del feto contralateral. En una proporción de gemelos monocoriales estimada en un 15% (1/2.000 embarazos), la distribución en el tipo, número y tamaño de las anastomosis entre los dos fetos conduce a un desequilibrio en la transfusión de sangre y el síndrome de transfusión feto-fetal se desarrolla. Cuando el caso cumple ciertos criterios de gravedad, esto es, < 26 semanas en el momento de diagnóstico y secuencia poli/oligohidramnios, la mortalidad es del 80-100%. La identificación fetoscópica y coagulación de las anastomosis intenta interrumpir la conexión vascular que une a los dos fetos y por tanto el proceso de transfusión. La definición de las anastomosis AA y VV como «super-

ficiales» y de las AV como «profundas» ha ganado cierta aceptación en la literatura y contribuye a generar una remarcable confusión respecto a la base teórica para la coagulación con láser (si las anastomosis más importantes son profundas, ¿cómo es posible identificarlas?). Estas definiciones no corresponden a ningún concepto anatómico o endoscópico y deberían ser abandonadas. Los vasos placentarios, siempre y por definición, discurren por la superficie placentaria hasta que se hunden en la placa corial para formar cotiledones. De hecho, no existen «vasos profundos» cuando uno examina la estructura anatómica de la placenta, que no es más que un árbol vascular. Los cotiledones compartidos (anastomosis AV) se pueden identificar de forma fácil, ya que arteria y vena de cada uno de los fetos se introducen en la placa corial muy cerca uno del otro.

La coagulación láser de anastomosis placentarias es el tratamiento de elección de la TFF. Es la operación fetoscópica utilizada más frecuentemente y los resultados son hoy relativamente constantes entre centros. Las series más recientes publicadas sugieren un 85-90% de gestaciones en las que al menos un feto sobrevive. El porcentaje de secuelas neurológicas en los sobrevivientes se sitúa alrededor del 5-8%. Estos resultados parecen superiores a los descritos en las series más amplias de casos tratados mediante amnioreducción sintomática seriada, el tratamiento más popular antes de la introducción del láser. El amniodrenaje se ha asociado a una supervivencia global del 55%, un 60% de gestaciones con al menos un feto vivo y un 25% de secuelas neurológicas. El Programa Eurofoetus, subvencionado por la Comisión Europea, desarrolló un estudio randomizado que confirma que el tratamiento con mayor tasa de supervivencia y menor tasa de complicaciones es el tratamiento láser.

Oclusión de cordón umbilical

La oclusión de cordón en la gestación gemelar monocorial puede mejorar de forma sustancial el pronóstico de uno de los fetos en dos circunstancias. En primer lugar, en la gestación con feto acardias y secuencia TRAP (*twin reversed arterial perfusion*), en la que el feto normal bombea la sangre del acardias a través de una comunicación arterio-arterial directa que da nombre al síndrome, y que se asocia a muy mal pronóstico debido a fallo cardíaco e hídrops del feto normal. En segundo lugar, en casos de muerte fetal inminente de uno de los dos fetos, debido a malforma-

ción, insuficiencia placentaria o transfusión feto-fetal. La muerte de un feto en la gestación monocorial se asocia a la muerte del gemelo contralateral en un 25% y a la presencia de lesiones intracraneales hasta en el 46% de los supervivientes. Esto es debido a una exanguinación aguda del feto normal en el moribundo a través de las anastomosis vasculares, y no al paso crónico de sustancias trombogénicas, como clásicamente se creía.

En las dos situaciones descritas, el mal pronóstico del feto contralateral puede prevenirse mediante la interrupción permanente de la comunicación vascular entre los dos fetos. La inyección de sustancias embolizantes en la vena umbilical o hepática del feto moribundo ha demostrado una muy baja eficacia, y por este motivo la mejor opción terapéutica por el momento son las técnicas quirúrgicas para interrumpir permanentemente la circulación a nivel del cordón umbilical. Los primeros casos se basaron en una ligadura quirúrgica del cordón, técnica larga y laboriosa que requería el uso de dos puntos de entrada (uno para endoscopia y uno para pinza), y que se asociaba a una frecuencia de rotura de membranas de hasta el 47%. Nuestro algoritmo terapéutico en este momento es utilizar la coagulación láser hasta las 18-20 semanas y la coagulación con pinza bipolar a partir de entonces. El láser es un procedimiento simple y rápido, pero suele fallar a partir de ciertos diámetros del vaso, por lo que es necesario otro método. La coagulación bipolar puede realizarse en algunos casos enteramente bajo control ecográfico, aunque esto no es siempre posible y conviene tener la opción de realizar control endoscópico a través de la misma cánula de entrada. De acuerdo con estudios experimentales en cordones de feto ovino, similares en diámetro al humano, la coagulación de cordón umbilical puede realizarse con un mínimo riesgo de perforación utilizando fórceps de hasta 2,4 mm de diámetro. La experiencia preliminar con coagulación bipolar de cordón ofrece un índice de supervivencia fetal de aproximadamente el 80%. Las pérdidas fetales se producen normalmente por rotura prematura de membranas precoz y sus complicaciones asociadas.

Hernia diafragmática congénita (HDC)

La HDC ha sido la malformación «clásica» objeto de tratamiento quirúrgico prenatal. Estudios clínicos han mostrado que casos diagnosticados antes de

las 25 semanas de gestación, con herniación del hígado en la cavidad torácica y un índice pulmonar/cefálico bajo, según ecografía, presentan un pronóstico generalmente infausto a pesar de la utilización de cuidados intensivos y oxigenación extracorpórea (ECMO). El tratamiento intenta prevenir el mal pronóstico neonatal secundario a la hipoplasia pulmonar. La cirugía fetal para esta condición empezó en los 80. Los intentos iniciales para realizar una reparación anatómica del defecto condujeron a resultados nefastos, especialmente en aquellos casos con herniación hepática, es decir, aquellos que por su pronóstico serían los verdaderos candidatos a tratamiento prenatal. Esto indujo a un cambio de estrategia basado en la oclusión traqueal fetal. Como se ha demostrado en numerosos estudios de investigación animal, la oclusión traqueal induce un marcado estímulo sobre el crecimiento pulmonar que en la HDC consigue reducir progresivamente las vísceras abdominales herniadas. Esta técnica tiene sin embargo potenciales efectos indeseables. Así, una oclusión demasiado prolongada conduce a una depleción de pneumocitos tipo II, y por tanto a una falta de producción de surfactante hasta niveles aún más bajos que los ya observados en la HDC. La limitación de la duración de la oclusión es la posible solución a este efecto indeseable, y esto se puede conseguir, de acuerdo a la investigación animal, mediante la utilización de técnicas reversibles de oclusión (balón intratraqueal puncionable bajo guía ecográfica), u operando tarde en la gestación y por tanto acortando el tiempo de oclusión intraútero.

En humanos, la oclusión traqueal se realizó inicialmente por cirugía fetal abierta y aplicación de clips traqueales en dos centros de EE.UU. (San Francisco y Filadelfia), con una supervivencia combinada del 28% (7/28). En una segunda fase, el grupo de UCSF introdujo una técnica basada en la aplicación por vía fetoscópica, con una supervivencia según sus más recientes resultados del 69% (11/16). En la mayoría de estos casos, la operación se ha realizado vía laparotomía materna e inserción de 4 trócars. En dos casos publicados aparte, sobre hernia diafragmática derecha, el grupo ha utilizado una técnica basada en la aplicación de balón intratraqueal a través de un solo trócar. Aunque estos casos se realizaron todavía utilizando laparotomía materna y con una importante manipulación fetal para orientar al feto, la agresión materna y en teoría los efectos secundarios se ven marcada-

mente reducidos. Esta técnica se describió inicialmente por nuestro grupo, y presenta la ventaja adicional de que es potencialmente reversible ya que el balón puede ser puncionado bajo guía ecográfica si se precisa. Respecto a los temidos efectos de la oclusión traqueal prolongada, los datos disponibles en humanos son todavía pocos y heterogéneos como para permitir realizar estimaciones. Probablemente existe todavía un largo camino hasta definir la técnica, momento y duración óptimas para la oclusión traqueal en el manejo de la HDC. Los pobres resultados obtenidos con cirugía fetal abierta en comparación con los resultados preliminares con cirugía endoscópica parecen sin embargo indicar que el camino a seguir en esta patología fetal en el acceso mínimamente invasivo, es decir, la endoscopia.

En este momento se ha iniciado en Europa el primer programa que contempla el tratamiento de la hernia diafragmática congénita de forma completamente endoscópica. La intervención se realiza alrededor de las 26 semanas (6 meses) y consiste en la introducción de un fetoscopio de 3 mm, a través del cual se realiza toda la operación. El fetoscopio se introduce hasta la tráquea fetal, donde deposita un balón que ocluye la tráquea. La oclusión estimula el crecimiento pulmonar, que contrarresta la compresión de las vísceras abdominales, y permite al feto conseguir unos pulmones capaces de respirar y mantener con vida al recién nacido. El balón se puede extraer de la vía aérea poco tiempo antes o durante el parto (por un procedimiento llamado EXIT, mientras el feto recibe oxigenación por el cordón umbilical). Es una intervención por tanto extremadamente compleja desde un punto de vista técnico, pero que implica una mínima invasión para madre y feto (no se realiza ninguna incisión en el feto). La intervención constituye la primera aplicación con éxito de una técnica de cirugía fetal endoscópica. El tratamiento constituye un avance notable ya que permite realizar el tratamiento de la hernia diafragmática de forma intrauterina con una elevada tasa de éxitos y muy baja agresividad materna. El tratamiento se ha desarrollado en el marco de un proyecto colaborativo a nivel europeo, en el que ha participado Lovaina, Barcelona y Londres. Comprende la utilización de material especialmente diseñado para este propósito en proyectos de investigación financiados por la Comisión Europea, y se realiza en una serie de pasos de gran complejidad que in-

volucra a diferentes profesionales y especialidades implicadas en el tratamiento médico y quirúrgico del feto y neonato.

Se trata de un tratamiento reservados a casos con muy mal pronóstico y se espera que permita rescatar una parte de estos fetos, especialmente en parejas que no desean la interrupción de la gestación. En este momento se dispone de una casuística de 40 casos en marco del consorcio europeo, que ha permitido establecer grupos de gravedad, con supervivencias que oscilan entre 50 y 90%, según el nivel previo de hipoplasia pulmonar, lo cual orienta hacia la posibilidad de establecer grupos con una probabilidad de supervivencia muy alta. La mortalidad en los controles no tratados con el mismo nivel de severidad fue del 92%. Si las cifras demuestran tasas altas de supervivencia, el tratamiento se planteará para grados de severidad menos elevados (por ejemplo, grupos con mortalidad a priori >50% y elevada morbilidad).

Mielomeningocele

La reparación prenatal del mielomeningocele se basa en la evidencia experimental de que el daño neurológico de los defectos abiertos de tubo neural se produce a consecuencia de la exposición tisular directa al líquido amniótico. La cobertura del defecto de forma precoz ha demostrado que reduce de forma significativa la malformación de Chiari II (herniación de cerebelo en el foramen magno), lo cual reduciría el riesgo de hidrocefalia y por tanto el pronóstico neurológico. No existen datos sobre el efecto de la intervención prenatal sobre la función neurológica central o periférica a largo plazo.

Mientras los beneficios de intervenir de forma prenatal esta malformación están todavía en discusión, la técnica se ha empezado a ofrecer en EE.UU, y existe ya más de 40 casos publicados, principalmente en Nashville, Tennessee, pero también en Filadelfia. Los datos preliminares en humanos parecen confirmar los resultados experimentales con respecto a la reducción en la necesidad de *shunt* ventricular. El impacto de la intervención sobre la función neurológica de los miembros inferiores no se ha podido evaluar debido al corto tiempo de seguimiento. Los primeros cuatro intentos en útero se realizaron por fetoscopia, cubriendo la lesión con un parche de material sintético. Es de remarcar que estos casos se realizaron utilizando dis-

tensión uterina con CO₂, un aspecto que comentamos más adelante. La operación por vía fetoscópica se ha abandonado por el momento debido a la complejidad técnica, y el resto de casos publicados se han intervenido por cirugía abierta. Esto ilustra cómo intervenciones teóricamente posibles son todavía no factibles con los medios técnicos actuales. Las líneas de experimentación animal se centran ahora en evaluar si la simple cobertura de la lesión es equivalente a la reparación anatómica. Si esto fuese así, el desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas que permitiesen simplificar la intervención se estimularía de forma notable.

Obstrucción urinaria baja

La cistoscopia fetal no se ajusta siempre a las definiciones establecidas antes para la cirugía fetal endoscópica. En muchos casos se trata de un procedimiento que se realiza de forma percutánea, a través de un solo punto de entrada, con una proporción de casos en los que la exploración es simplemente diagnóstica. La ablación fetoscópica de valvas uretrales posteriores con láser se publicó ya hace 5 años. Desafortunadamente no existen más publicaciones desde las primeras, aunque la técnica se ha realizado en varios centros. Esta es una patología compleja en la que el establecimiento de criterios de selección fiables que permitan identificar a aquellos fetos con buen pronóstico renal es un problema no resuelto. Existe la esperanza de que la fetoscopia podría combinarse con la bioquímica renal seriada para refinar el diagnóstico y permitir seleccionar los casos que se beneficiarían de un tratamiento intraútero, y cuando estuviese indicado repermeabilizar la obstrucción.

Teratoma sacrococcígeo

Esta entidad puede causar una situación hiperdinámica con fallo cardíaco, *hidrops* y muerte fetal. Existe un caso publicado en el que se coagularon con éxito los vasos nutricios del teratoma. Esta es una complicación rara, y este tratamiento por otra parte puede no ser siempre posible. Sin embargo, representa un excelente ejemplo de cómo la fetoscopia permite una terapia que previene las consecuencias inmediatas de la patología, mientras el tratamiento quirúrgico definitivo se aplaza hasta el período neonatal, evitando los riesgos de la cirugía fetal abierta.

ASPECTOS COMUNES DE LA FETOSCOPIA

Rotura prematura de membranas (RPM)

La RPM es la complicación más frecuente de la fetoscopia. La experiencia clínica sugiere que el riesgo se asocia fuertemente a el número y diámetro de los trocars utilizados y la duración de la manipulación. Así, las intervenciones realizadas a través de inserción única se asocian a un 10% de incidencia. Con dos puntos de entrada y tiempos operatorios más largos, como en los casos de ligadura de cordón, la incidencia aumenta hasta el 47%. Finalmente, como mencionábamos antes, la oclusión traqueal fetoscópica, que utiliza 4 ports y una operación compleja, se asocia a un 62%. Se han propuesto diferentes técnicas o tratamientos para intentar reducir la frecuencia de esta complicación. Quintero ha publicado recientemente sus resultados preliminares con la utilización de una amniotomía de concentrado de plaquetas y crioprecipitado con el fin de sellar el defecto en 7 casos de RPM secundarios a fetoscopia o amniocentesis. En 3 de 7 se consiguió el cese de la hidrorrea, pero es preocupante la observación de que se produjeron dos muertes fatales al poco tiempo de la amniotomía. Nuestro grupo ha demostrado la posibilidad de aplicar tapones de colágeno en el punto de inserción en estudios sobre primates. Más tarde, hemos demostrado en conejos gestantes la eficacia de este método para sellar la membrana y reducir el oligohidramnios y sus complicaciones asociadas (hipoplasia pulmonar), aunque su uso no se ha testado formalmente en humanos. Es todavía incierto si las membranas fetales pueden realmente cicatrizar. El uso de un método que fije la membrana contra la pared uterina podría al menos evitar el despegamiento amniocorial que se observa en muchos de los casos que después presentan RPM y que parece constituir uno de los factores más importantes para el desarrollo de la complicación. En todo caso, la RPM seguirá siendo, independientemente del desarrollo de soluciones para reducir su incidencia, una limitación importante para la utilización de múltiples inserciones uterinas. Este hecho remarca la necesidad de desarrollar estrategias quirúrgicas que reduzcan al máximo el tamaño y número de trocars utilizados.

Medios de distensión

El uso de medios de distensión es necesario en fetoscopia para crear espacio o mejorar una visión tur-

bia debida a la presencia de partículas o sangre. Hasta la fecha, la utilización de soluciones líquidas fisiológicas ha predominado, con la excepción de los cuatro casos descritos de distensión con dióxido de carbono (CO₂). El medio líquido representa una solución satisfactoria para procedimiento simples de un solo trocar, pero es una importante limitación para la realización de intervenciones más complejas. Operar en un medio líquido reduce el rendimiento y precisión, y alarga considerablemente el riesgo de complicaciones y la duración de la intervención. La utilización de gas para la distensión uterina es una solución tentadora para mejorar esta situación. El uso de CO₂ debe considerarse sin embargo con cautela. En nuestra experiencia, la distensión uterina con CO₂ induce de forma rápida el desarrollo de acidosis e hipercarbia fetal. En posteriores estudios hemos evaluado la posibilidad de hiperventilar a la madre (e inducir por tanto una hipocarbia) pudiese compensar este efecto, pero las consecuencias fetales del CO₂ siguen observándose en un número elevado de casos. En base a estos resultados, creemos que la utilización de este gas en humanos debería desaconsejarse por el momento. Aparte del CO₂, existen otros gases, menos utilizados en general pero sobre los que existe experiencia en endoscopia humana, como el helio y el óxido nitroso (N₂O). En experimentos recientes con este último gas, la cirugía fetal bajo insuflación uterina con N₂O no indujo ningún efecto metabólico sobre el feto. Sin embargo, permitió reducir de forma significativa el tiempo operatorio y episodios de sangrado operatorio en comparación a la misma operación realizada en medio acuoso.

Riesgos maternos

En los más de 450 casos publicados de endoscopia obstétrica, las complicaciones graves se han descrito con extrema rareza y no existe ningún caso descrito de muerte materna atribuible a la intervención. Las pocas complicaciones descritas se han asociado a la herida uterina, como hemoperitoneo que requiriese transfusión o laparotomía (3 casos) y corioamnionitis (1 caso). Una rara complicación sistémica asociada a la terapia con láser es el desarrollo de un síndrome materno «en espejo» (*mirror syndrome*), que recibe este nombre porque la madre desarrolla un cuadro de oliguria y edema de forma paralela a la existencia de hidrops fetal o placentario. Esta complicación, clásicamente descrita en el hídrops fetal por isoimmuniza-

ción Rh, puede llevar a la paciente a edema pulmonar si se maneja de forma inadecuada. Es una entidad rara, pero remarca la necesidad de un adecuado seguimiento post-fetoscopia en estos pacientes.

Respecto a la cirugía fetal endoscópica, los datos publicados se limitan a los 16 pacientes operados en San Francisco para el tratamiento de la hernia diafragmática. Estos casos se realizaron a través de laparotomía materna y utilización de 4 puntos de inserción uterina. Una proporción de casos presentó complicaciones ya descritas en la cirugía fetal, como edema pulmonar, hemorragia y corioamnionitis. No existió diferencia en la incidencia de estas complicaciones al comparar estas pacientes con un grupo anterior operado con cirugía fetal abierta, si se exceptúa que en la endoscopia no existe la necesidad de parir por cesárea en próximos embarazos. El edema de pulmón ya se ha descrito de forma habitual en la cirugía fetal abierta y podría constituir una forma extrema de los casos de edema materno observados en las operaciones de láser para la TFF. La manipulación uterina y las grandes modificaciones y recambios de líquido amniótico podrían inducir la secreción de sustancias vasoactivas que, en un contexto de hiperestimulación y frágil equilibrio hemodinámico como la gestación, mediarían en el desarrollo de estas complicaciones que por el momento comprendemos de forma muy limitada. Es posible, aunque no demostrado, que la reducción del número de inserciones y manipulación uterina resulte en una reducción en la incidencia y gravedad de estas complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deprest J, Gratacos E. Obstetrical endoscopy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:195-203.
2. Challis, Gratacos, Deprest J. Cord occlusion techniques for selective termination in monochorionic twin gestation. *J Perinatal Medicine* 1999;27:327-38.
3. Gratacós E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus registry for fetoscopic procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:151-9.
4. Deprest J, Jani J, Cannie M, Debeer A, Vandeveldel M, Done E, Gratacos E, Nicolaiáides N. Prenatal intervention for Congenital Diaphragmatic Hernia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006.

Patología médica y gestación

Diabetes

L. Cabero

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS DURANTE LA GESTACIÓN

Se han propuesto diferentes clasificaciones de diabetes mellitus (DM) en el embarazo, en función del momento de aparición de la diabetes, la presencia de marcadores genéticos, las cifras de glucemia basal, la severidad de la enfermedad, el grado de compensación metabólica, las complicaciones existentes, etc. Las más conocidas y utilizadas son la de White, con sus diversas modificaciones, y la del *National Diabetes Data Group*, que en 1979⁽¹⁾ unificó distintos criterios y por su sencillez continúa sirviendo de base a las clasificaciones actuales. El Comité Internacional de Expertos auspiciado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽²⁾ ha establecido una serie de cambios hasta llegar a la clasificación actualmente vigente, aceptada por el Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y Embarazo (GEDE)⁽³⁾ y por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO)⁽⁴⁾.

Clasificación básica

Diabetes gestacional

Diabetes que *se inicia o se detecta por primera vez durante el presente embarazo*, con independencia de que pudiera existir previamente, de las semanas de gestación en el momento del diagnóstico, de la severidad de la alteración metabólica, de la necesidad de insulina, de la presencia de complicaciones o de la evolución posterior.

Clasificación del *National Diabetes Data Group*

Diabetes pregestacional

Diabetes que se ha diagnosticado antes del inicio del presente embarazo (incluye DMID y DMNID).

Diabetes mellitus tipo I (DMID)

- También llamada diabetes juvenil.
- Se sugieren factores genéticos y adquiridos en su etiología (asociación con determinados tipos de HLA, respuesta autoinmune anómala, reacciones autoinmunes).
- Son insulínodpendientes, aunque pueden existir períodos en los que la insulina no sea necesaria, y tienen tendencia a presentar cetoacidosis.
- En general se inicia en personas jóvenes, pero puede presentarse a cualquier edad.
- Se caracteriza por insulínopenia. Los anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos son frecuentes y diagnósticos.

Tipo II (DMNID)

- También llamada diabetes del adulto.
- Su etiología es probablemente múltiple (factores genéticos de herencia autosómica dominante más factores ambientales desencadenantes). La obesidad es un factor etiológico importante.
- No son insulínodpendientes, pero pueden precisar insulina en determinados períodos; no tienen facilidad para presentar cetoacidosis.
- Se inicia generalmente después de los 40 años pero puede hacerlo a cualquier edad.
- La insulínemia puede ser alta, normal o baja. La hiperinsulinemia y la resistencia insulínica son características.

Defectos genéticos de la célula β

- DM tipo MODY.
- DM de origen mitocondrial.

Diabetes gestacional (DG)

Diabetes que se inicia o se detecta por primera vez durante el presente embarazo.

- Su etiología es poco conocida (factores metabólicos y hormonales, entre los que la resistencia insulínica es importante).
- Se diagnostica por curva de glucemia de 3 horas con 100 g de glucosa.
- Debe ser reevaluada después del parto.

Clasificación de White (modificada por Freinkel)

Diabetes gestacional (DG)

- Curva de glucemia patológica que aparece o se detecta por primera vez durante el embarazo actual.
 - Debe ser reevaluada en el postparto.
- Anomalías en el metabolismo de los HCO diagnosticadas antes del embarazo actual:
- Clase A (modificada):
 - Glucosa basal normal con:
 - DG en embarazos previos, o
 - Intolerancia a la glucosa previa al embarazo (criterios del *National Diabetes Data Group*).
 - Clase B (modificada):
 - Glucosa basal superior a la normal con:
 - DG en embarazos previos, o
 - Intolerancia a la glucosa previa al embarazo (criterios del *National Diabetes Data Group*).
 - Diabetes previa al embarazo:
 - Con o sin insulino terapia.
 - Con duración entre 0 y 9 años.
 - Inicio después de los 20 años.
 - No evidencia clínica de angiopatía.
 - Clase C:
 - Diabetes previa al embarazo:
 - Con insulino terapia.
 - Inicio entre los 10 y 19 años.
 - Duración entre 10 y 19 años.
 - Sin pruebas clínicas de angiopatía.
 - Clase D:
 - Diabetes previa al embarazo:
 - Con insulino terapia.
 - Inicio antes de los 10 años.
 - Duración mayor de 20 años.
 - Retinopatía no proliferativa o calcificaciones vasculares.
 - Clase R:
 - Diabetes previa al embarazo:

- Con insulino terapia.
- Con pruebas clínicas de retinopatía proliferativa.
- Clase F:
 - Diabetes previa al embarazo:
 - Con insulino terapia.
 - Con pruebas clínicas de nefropatía.
- Clase RF:
 - Criterios de clase R y F coexistentes.

DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES GESTACIONAL

Por definición son *diabetes gestacionales* todas las que se diagnostican en el curso del presente embarazo. Carecen de síntomas propios, poniéndose de manifiesto sólo por sus complicaciones. La ausencia de clínica específica obliga a su despistaje sistemático en todas las embarazadas, única manera de disminuir la incidencia de complicaciones maternas y fetales.

La estrategia diagnóstica se establece en dos etapas sucesivas:

1. *Screening*.
2. Diagnóstico.

Screening

1. Se debe practicar *screening* de diabetes gestacional a todas las embarazadas que acudan al Servicio de Ginecología y Obstetricia y que no sean diabéticas conocidas.
2. El *screening* se solicitará en tres momentos a lo largo de la gestación:
 - En la 1ª visita al obstetra.
 - Entre las semanas 24-28.
 - Entre las semanas 32-35.
3. El test utilizado para el *screening* es el test de O²-Sullivan:
 - Se administran 50 g de glucosa en solución al 25% por vía oral.
 - Se realiza una extracción de sangre venosa 1 hora después de la administración.
 - Se determina la glucosa en suero por el método de la glucosa oxidasa.
 - No es precisa dieta preparatoria.
 - La gestante no necesita estar en ayunas, porque este factor no altera de manera significativa el resultado.
4. Valoración del test de O²-Sullivan:

- Test negativo: menor a 140 mg/dl (7,8 mmol/L).
- Test positivo: igual o superior a 140 mg/dl (7,8 mmol/L).

Si el *screening* es positivo se sospecha una posible diabetes gestacional. Para realizar el diagnóstico de seguridad se practica un test de tolerancia oral a la glucosa.

Diagnóstico

Test de tolerancia oral a la glucosa

1. El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) se solicita en petición de bioquímica especificando «curva de glucemia de 3 h en gestante».
2. El TTOG se practica en ayunas (8-12 horas antes de la prueba), tras preparación durante 3 días con dieta especial (no restrictiva en hidratos de carbono).
3. Se administran a la paciente 100 g de glucosa en solución al 25% y se determina la glucemia plasmática venosa a los 0, 60, 120 y 180 minutos de la ingesta. Durante la prueba la paciente ha de permanecer sentada y sin fumar.
4. Los valores límite de la glucemia en cada punto de la curva son:
 - 0 min 105 mg/dl (5,8 mmol/L).
 - 60 min 190 mg/dl (10,6 mmol/L).
 - 120 min 165 mg/dl (9,2 mmol/L).
 - 180 min 145 mg/dl (8,1 mmol/L).
5. Valoración del TTOG:
 - a. Curva normal: todos los valores son menores a los límites establecidos.
 - b. Curva intolerante: sólo uno de los valores iguala o supera el límite.
 - c. Diabetes gestacional: dos o más valores del TTOG igualan o superan el límite establecido.
6. Si se diagnostica una diabetes gestacional se suprimen nuevos *screening* y curvas de glucemia y se remite a la paciente a la Clínica de Diabetes y Gestación.
7. Cuando una curva es intolerante se repite de nuevo al cabo de 3 semanas, sin realizar nuevo *screening*.
8. Si un *screening* es negativo, o bien, si después de un *screening* positivo la curva es Normal, se practica un nuevo *screening* en la fecha prevista.

9. Si una paciente vomita repetidamente la glucosa del TTOG se debe ingresar para realizar un perfil glucémico.
10. Para realizar un perfil glucémico se deben hacer constar las órdenes médicas:
 - a. Dieta normal.
 - b. Horario de comidas especial de diabetes.
 - c. Control de glucemia capilar antes y 1 hora después del desayuno (DNO), comida (CDA) y cena (CNA).

El horario especial de diabetes tiene la CDA a las 14 horas y la CNA a las 20:30, y difiere del habitual del hospital (CDA a las 12:30 y CNA a las 19 h), que puede dificultar la correcta valoración de las glucemias preprandiales (pueden ser en realidad postprandiales del desayuno o la merienda).

Dieta preparatoria para el test de tolerancia oral a la glucosa en la gestación

Composición: 2.100 calorías: 265 g de CHO, 125 g de proteínas, 60 g de grasas.

Se realizará en los 3 días previos a la curva de glucemia.

- Desayuno:
 - 1 vaso de leche descremada, y
 - 40 g de pan, y
 - 25 g de jamón o queso.
 - Media mañana:
 - 200 g de naranja (o 200 g de pera o 160 g de manzana).
 - Comida:
 - 1 plato de ensalada, y
 - 200 g de judía verde (o espinacas o zanahorias), y
 - 130 g de patata hervida (o 130 g de arroz hervido), y 20 g de pan, y
 - 150 g de pollo sin piel (o 150 g de pescado o 150 g de ternera), y
 - 200 g de naranja (o 200 g de pera, o 160 g de manzana).
 - Merienda:
 - Un vaso de leche (o 2 yogurts descremados), y
 - 200 g de naranja (o 200 g de pera, o 160 g de manzana).
 - Cena: igual que la comida.
 - Antes de acostarse:
 - Un vaso de leche descremada y dos galletas maría (o 20 g de pan).
- Aceite: 15 g durante todo el día.

CLÍNICA PREGESTACIONAL

Se recomienda la asistencia a la clínica pregestacional a todas las mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente (DMID y DMNID), que deseen una gestación, tanto si están siendo tratadas con insulina como si no. Los controles en la clínica deben iniciarse al menos cuatro meses antes de la fecha prevista para la concepción.

Objetivos

1. Confirmar que no existen contraindicaciones importantes para la gestación (punto 4).
2. Valorar los posibles riesgos de la gestación (maternos y fetales).
3. En caso de que la paciente, debidamente informada, acepte el riesgo que supone un embarazo, proporcionar la mejor atención posible.
4. Identificar y tratar precozmente posibles causas de infertilidad susceptibles de solución.
5. Prevenir malformaciones congénitas en el feto (control metabólico óptimo antes de la concepción, determinación de anticuerpos antirrubéola y en su caso inmunización antes de la concepción, detección de defectos transmisibles susceptibles de diagnóstico prenatal).
6. Garantizar la máxima cooperación por parte de la paciente y su pareja.

Optimización del control metabólico

1. Evaluación del nivel de instrucción diabetológica. Posibilidad de inclusión en cursos de educación continuada.
2. Intensificación de la práctica de autocontroles glucémicos para conseguir tres autocontroles preprandiales diarios, tres autocontroles preprandiales y postprandiales (al cabo de 1 hora) dos días a la semana, y autocontroles al ir a dormir y a las 3-4 de la madrugada según los casos.
3. Ajuste del tratamiento dietético e insulínico. Promover el cambio de la pauta insulínica a una terapia convencional intensificada (tres dosis de insulina regular preprandiales y una o dos dosis de insulina intermedia o lenta). Si la paciente recibía antidiabéticos orales, deben suprimirse e iniciar la administración de insulina.
4. Conseguir glucemias medias semanales de 80-100 mg y normalización de la hemoglobina glicosilada un mínimo de 2 meses antes del embarazo.

Evaluación de complicaciones tardías

1. Examen oftalmológico, si no tiene uno normal dentro del año anterior.
2. Determinación de aclaramiento de creatinina y microalbuminuria. Exploración morfológica renal si está indicada.
3. Estudio de cardiopatía y macroangiopatía.
4. Evaluación de la neuropatía.

Si la paciente no acude a clínica preconcepcional, estos exámenes se solicitan en la primera visita de embarazo.

Contraindicaciones para la gestación

1. Hb A1c > 7% (x + 4 desviaciones estándar).
2. Cardiopatía isquémica grave.
3. Nefropatía diabética grave (creatinina plasmática >2 mg/dl y/o proteinuria > 3 g/24 h y/o hipertensión arterial de difícil control).
4. Retinopatía proliferativa con mal pronóstico visual.
5. Neuropatía autónoma severa.

Control obstétrico

1. Confirmar la ausencia de anomalías genitales: inspección de genitales externos, visualización mediante espéculo, práctica de colposcopia, citología, tacto vagino-abdominal combinado y exploración mamaria.
2. Establecer un método contraceptivo adecuado hasta el inicio de la gestación:
 - a. Método de barrera (preservativo + espermicida o diafragma + espermicida).
 - b. DIU (ausencia de contraindicaciones tales como infección genital, antecedentes desfavorables, etc.).
 - c. Contraceptivos orales (es preferible no indicarlos hasta después de la gestación).
3. Definir de manera ajustada el momento de la concepción. En caso de que la paciente usara contraceptivos orales, se pasa a contracepción de barrera hasta el momento que se considere óptimo para iniciar la gestación. Si la paciente presenta ciclos irregulares se mantiene calendario menstrual y curva de temperatura basal, suspendiéndose los métodos de barrera una vez se haya observado un patrón de temperatura basal compatible con ciclo ovulatorio. Se confirma o descarta la presencia de embarazo mediante uno de los siguientes métodos:

- Determinación de gonadotropina coriónica en orina (Gravindex, Predictor, etc.), el 5°-6° día de amenorrea o el 21-23 día de elevación térmica. Se continúa semanalmente hasta llegar al diagnóstico mientras persista la amenorrea.
 - Determinación de BHCG en sangre 7 días después de la elevación térmica.
 - Ecografía vaginal o abdominal, si la primera está contraindicada, 4 días después de la amenorrea.
2. Autocontrol cetónico:
 - A diario: en la micción de la mañana antes del desayuno.
 - Siempre que la glucemia preprandial sea superior a 150 mg/dl, y
 - Hasta que se negativice, si es positiva.
 3. Se realiza una determinación mensual de Hb glucosilada (Hb A1c) y fructosamina en plasma venoso.
 4. Objetivos: los valores de glucemia descritos son los correspondientes a plasma venoso. Para aplicarlos a cada paciente se deben realizar las correcciones pertinentes para el reflectómetro utilizado.
 - a. Glucemias capilares preprandiales entre 70 y 95 mg/dl.
 - b. Glucemias capilares postprandiales (1 hora) < 120 mg/dl.
 - c. Glucemia media semanal entre 80-100.
 - d. Hb glucosilada (HbA1c) inferior al 5,5% y fructosamina inferior a 280 UM/L.
 - e. Ausencia de hipoglucemias, especialmente con neuroglucopenia.
 - f. Ausencia de cetonuria, sobre todo tras el ayuno nocturno.

MANEJO METABÓLICO DE LA DIABETES DURANTE LA GESTACIÓN

Control metabólico

La información acerca del grado de control metabólico se obtiene a través del resultado de los autocontroles domiciliarios (glucémicos y cetónicos), y de las determinaciones de Hb glucosilada y fructosamina.

1. Autocontrol glucémico capilar: glucemia capilar mediante reflectómetro.

A diario:

- Diabetes gestacionales:
 - Antes del DNO, 1 hora después del DNO, CDA y CNA.
 - Dos veces por semana se practica perfil completo: antes y una hora después del DNO, antes y una hora después de la CDA, antes y una hora después de la CNA. Se realiza en días convenientes para la paciente con al menos un día de intervalo entre ellos.
- Diabetes pregestacionales:
 - Se practica perfil completo todos los días.
 - En pacientes con muy buen control metabólico (glucemias estables dentro de límites normales), puede plantearse la realización temporal de 4 controles diarios más dos perfiles semanales. Esta opción no será nunca contemplada, a pesar del control aparentemente adecuado, cuando existan complicaciones obstétricas o fetales (especialmente hidramnios o sospecha de macrosomía).
 - Se considerará en cada caso la conveniencia de realizar determinaciones al acostarse y a las 3-4 h de la madrugada.

La glucemia media semanal se calcula con las 12-16 glucemias de los perfiles completos. Se calculan también la glucemia media preprandial con 12 determinaciones (4 antes del DNO, 4 antes de la CDA y 4 antes de la CNA) y la glucemia media postprandial con 12 determinaciones (4 después del DNO, 4 después de la CDA y 4 después de la CNA). Si existen suficientes determinaciones semanales, para calcular las medias pre y postprandiales se escogen valores que no formen parte de los perfiles. En pacientes con mal control y una gran dispersión de cifras se utilizan todos los controles semanales distintos a los perfiles para calcular las medias pre y postprandiales.

Dietoterapia

1. Aumento de peso programado:
 - 9-11 kg en el total de la gestación, intentando que la curva de peso se ajuste a la curva esperada según la edad gestacional.
 - En las pacientes obesas el incremento de peso puede ser menor, pero, en general, no inferior a 7 kg.

2. Aporte calórico:
 - En la etapa pregestacional se inicia dieta de primer trimestre a menos que haya sobrepeso y se indique dieta reductora.
 - Como dato orientativo la dieta debe proporcionar:
 1. En una embarazada con normopeso: 30-35 Kcal/kg.
 2. En una embarazada con peso inferior al normal: 40-45 Kcal/kg.
 3. En una embarazada con sobrepeso: 30 Kcal/kg.
 - La dieta final se ajusta para que la curva de peso se acerque a la ideal:
 1. En una embarazada normal el incremento debe ser de 9-11 kg.
 2. En una embarazada con peso inferior al normal, de 12-14 kg.
 3. En una embarazada con sobrepeso de 7-10 kg, según el grado de obesidad.
3. Distribución calórica:
 - CHO: 40-50%.
 - Proteínas: 20%.
 - Grasas: 30-40%.
4. Distribución diaria de CHO:
 - Desayuno: 2/18.
 - 2º desayuno: 2/18.
 - Comida: 5/18.
 - Merienda: 2/18.
 - Cena: 5/18.
 - Antes de dormir: 2/18.
5. El horario de las ingestas se adapta al de la paciente, manteniendo un intervalo de 3 h entre ingestas, y de 3 h 1/2 entre una comida principal y la siguiente:
 - p. ej.: 1º desayuno 8 h; merienda 17.30 h.
2º desayuno 11 h; cena 20.30 h.
comida 14 h; suplemento 24 h.
6. Conducta a seguir ante la presencia de cetonuria sin glucosuria ni hiperglicemia:
 - a. Si se presenta cetonuria en ayunas se añaden 40-80 Kcal en forma de HCO (1-2 unidades pan*) en el suplemento de antes de dormir, o bien un vaso de 240 ml de leche descremada entre las 2 h y las 4 h.
**(20-40 g de pan o una manzana o una pera o 250 ml de leche).*
 - b. Si se presenta cetonuria en otro momento, se realiza un aporte adicional de 40-80 Kcal como

hidratos de carbono (1-2 unidades fruta) en la comida o suplemento precedente. Según la glucemia postprandial (en caso de añadirse a la comida principal) o preprandial posterior (en caso de añadirse a un suplemento), se ajusta la insulina para que la glucemia se mantenga en el rango deseado.

Insulinoterapia

Insulinización

Se insulina una paciente con diabetes gestacional:

- a. Si la glucemia basal es mayor o igual a 105 mg/dl*.
- b. Si la glucemia media 1 hora postprandial es mayor o igual a 120 mg/dl*.
- c. Si la glucemia 1 hora postprandial de manera aislada alcanza 140 mg/dl*.
- d. Si la glucemia media es superior a 100 mg/dl.
- e. Si existe sospecha de macrosomía fetal, aunque los controles glucémicos sean aparentemente normales.

**Los valores deben ajustarse según el reflectómetro utilizado para la determinación.*

Antes de indicar la insulinización, especialmente si se producen hiperglucemias postprandiales aisladas, se investiga si corresponden a transgresiones alimentarias. En caso positivo se insiste en el adiestramiento dietético y se da una semana de margen para la decisión definitiva. Si, a pesar del cumplimiento de la dieta por parte de la paciente persisten las hiperglucemias, o si no se han seguido las indicaciones dietéticas, se inicia el tratamiento con insulina.

En casos en los que el seguimiento de la dieta sea estricto y se produzcan hiperglucemias constantes en determinados momentos del día, se puede valorar compensarlo con cambios dietéticos (desplazamiento de determinados alimentos o sustitución por otros), siempre que no se reduzca sustancialmente el número de calorías, no se desequilibre la dieta y no se produzcan cetonurias.

Una vez iniciada la insulinización, los objetivos a mantener son los mismos que para una diabetes no gestacional. Los dos tipos de insulina utilizados son insulina regular (insulina de acción rápida) e insulina NPH (de acción intermedia).

• Opción 1:

- Monodosis de insulina NPH antes del suplemento nocturno (24 h).
- Dosis inicial: 0,2 UI/kg/día.

- En caso de que con una dosis de insulina intermedia no se consigan los objetivos deseados, se pasa a la opción 2.
- **Opción 2:**
 - Dos dosis de insulina NPH:
 - Dosis inicial 0,3-0,5 UI/kg/día.
 - Distribución:
 - Si las hiperglucemias se producen preferentemente en la comida o la cena:
 - 2/3 antes del DNO.
 - 1/3 antes del suplemento nocturno.
 - Si las hiperglucemias se producen preferentemente en el DNO:
 - 1/3 antes del DNO.
 - 2/3 antes del suplemento nocturno.
 - Dirigida a pacientes con DMNID no insulinizadas previamente, o pacientes tratadas con monodosis de insulina de acción intermedia, especialmente cuando las glucemias preprandiales son inadecuadas y las postprandiales adecuadas.
- **Opción 3:**
 - Tres dosis de insulina regular (antes del DNO, CDA y CNA) y una dosis de insulina NPH (antes de la CNA o el suplemento nocturno).
 - Dosis inicial 0,6-1 UI/kg/24 h.
 - Distribución aproximada inicial:

	Desayuno	Comida	Cena	24 h
R	25-40%	25-30%	25-30%	
I	-	-		15-25%
 - Las dosis se ajustan según el perfil glucémico.
 - Especialmente indicada en DMID y en pacientes tratadas con insulina de acción intermedia cuando las glucemias postprandiales son inadecuadas.
 - La dosis de insulina NPH puede ponerse antes de la cena si las glucemias basales son normales y no se producen hipoglucemias nocturnas. Si la glucemia basal es elevada y el perfil nocturno revela hipoglucemia, se retrasa la dosis de insulina NPH hasta la hora del suplemento nocturno (24 h), o incluso más tarde si es preciso.
- **Opción 4:**
 - Tres dosis de insulina regular (antes del DNO, CDA y CNA) y dos dosis de insulina NPH (antes del DNO y antes de la CNA o el suplemento nocturno).
 - Si con la opción 3 no se consigue una glucemia preprandial de la comida o de la cena adecuada.

- **Opción 5:**
 - Tres dosis de insulina regular (antes del DNO, CDA y CNA) y tres dosis de insulina NPH (antes del DNO, de la CDA y de la CNA o el suplemento nocturno).
 - Si con la opción 4 persiste una glucemia preprandial de la cena elevada, a pesar de tener postprandiales normales en la CDA. De forma genérica la insulización se inicia en:

Diabetes gestacional	Opción 1
DMNID	Opción 2
DMID	Opción 3

Ajuste de la insulino terapia

- a. Las determinaciones de glucemia se realizan 15-30 min antes de la ingesta prevista y las postprandiales 1 hora después de finalizar la ingesta.
- b. Si la glucemia preprandial basal es superior a 90 mg/dl en dos días seguidos, aumentar en 1-2 UI la dosis nocturna de NPH.
- c. Si la glucemia basal es inferior a 60 mg/dl en 2 días seguidos, disminuir en 1 UI la dosis anteriormente referida.
- d. Si la glucemia postprandial del desayuno es superior a 120 mg/dl en 2 días seguidos, aumentar en 1-2 UI la dosis de insulina regular antes del desayuno.
- e. Si la glucemia postprandial del desayuno es inferior a 90 mg/dl en 2 días seguidos, disminuir en 1 UI la insulina regular de antes del desayuno.
- f. Estas dos últimas normas se aplican también para comida y cena en las opciones 3, 4 y 5.
- g. Para el ajuste de la glucemia postprandial de la comida en las opciones 4 y 5 se valora si es más conveniente la modificación de la insulina regular de la comida o de la NPH de la mañana. Se sigue el mismo criterio con la glucemia postprandial de la cena en la opción 5.
- h. En la opción 4 se aumenta en 1-2 UI la insulina NPH de la mañana si la glucemia preprandial de la cena es superior a 90 mg/dl.
- i. Se utiliza una pauta móvil de insulina rápida \pm 1-2 UI para actuación ante la glucemia actual antes de las comidas.
- j. Se utiliza asimismo un algoritmo para el intervalo entre la administración de insulina regular y la comida.

De entrada:

- < de 70 mg/dl: administración de insulina con la comida.
- 71-90 mg/dl: 15 min antes de la comida.
- 91-120 mg/dl: 30 min antes de la comida.
- 121-150 mg/dl: 45 min antes de la comida (retrasar comida y control postprandial 15 min).
- > de 150 mg/dl: 60 min antes de la comida. (retrasar comida y control postprandial 30 m).

Se instruye adecuadamente a las pacientes sobre los puntos anteriores para que ellas mismas puedan ajustar sus dosis de insulina. En caso de duda deben contactar telefónicamente con la Clínica de Diabetes y Gestación o acudir a consulta sin hora previa.

En el caso de diabéticas pregestacionales que inicien sus controles en el primer trimestre de gestación se acepta un margen de entrenamiento hasta la semana 16-20. Llegadas a este momento deben ser capaces de realizar adecuadamente ajustes en sus dosis de insulina, o bien de contactar con la Clínica de Diabetes y Gestación si no consiguen compensarse.

En caso de pacientes que acudan tardíamente a la clínica (más allá de la semana 20), con mal control metabólico y poca educación diabetológica, y en pacientes del grupo anterior en las que el grado de aprendizaje no sea suficiente, se procede al ingreso hospitalario para establecer una pauta de entrenamiento intensivo.

Tratamiento de las hipoglucemias

Glucemias plasmáticas < 60 mg/dl.

Objetivo

Resolución rápida y prevención del fenómeno de «rebote».

Paciente consciente

- a. En caso de síntomas de hipoglucemia (hormigueos, sudoración, palpitaciones) determinar la glucemia.
- b. Si la glucemia es inferior a 60 mg/dl se ingiere un vaso de leche descremada (240 ml).
- c. Si la glucemia es inferior a 40 mg/dl se añaden 10 g de azúcar. Se repite la glucemia a los 15 minutos y si continúa siendo inferior a 60 mg/dl se repite el procedimiento.
- d. En caso de que la glucemia registrada en presencia de síntomas sea > 60 mg/dl, se esperan 5 o 10 min y se repite la determinación:

- Si ya se había iniciado el fenómeno de rebote no es urgente la ingesta de CHO.
- Si la glucemia está descendiendo la próxima determinación lo verificará.

Paciente inconsciente

- a. Si se presenta pérdida de conocimiento en una paciente ambulatoria, se debe proceder a la administración de 1 mg (1 amp.) sc de glucagón y tras la recuperación de conciencia ingerir 1 vaso de leche descremada + 1 unidad de fécula (4 galletas).
 - Después de un episodio de estas características la paciente debe ponerse en contacto con el hospital para valorar si es preciso o no el ingreso en la UMMF.
 - Cuando se presente una hipoglucemia con neuroglucopenia en el tercer trimestre, la embarazada debe acudir a Urgencias para la práctica de un test no estresante (TNS).
Se debe investigar en la primera visita el grado de entrenamiento de los familiares en la detección de hipoglucemias (especialmente nocturnas) y la administración de glucagón y, en caso negativo, instruirlos adecuadamente.
- b. Si la pérdida de conciencia se presenta en pacientes ingresadas o que son llevadas inconscientes al hospital:
 - Se establece perfusión intravenosa de suero glucosado al 10% que se mantiene hasta que:
 - La glucemia de la paciente se estabilice.
 - Se averigüe la etiología del episodio, y
 - Se realicen los ajustes convenientes en la dieta y/o las pautas de insulina.

Tratamiento de la cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética (CAD) es relativamente infrecuente en las embarazadas por el estricto control metabólico al que son sometidas. Sin embargo, la gestación puede ser, por los cambios hormonales que en ella se producen, un factor favorecedor de la cetoacidosis y aumentar la susceptibilidad a la misma cuando se añade cualquier otro desencadenante. La mortalidad materna es actualmente del 1% y la fetal del 50 al 90%.

Algunos de los tratamientos obstétricos pueden facilitar su aparición. El factor relacionado con más frecuencia a la cetoacidosis durante la gestación (30%) es la administración previa de betamiméticos, solos o asociados a corticoides.

Diagnóstico

- a. Sospecha:
- Clínica inespecífica pero sugestiva: náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, malestar general, disnea, olor a manzana.
 - Analítica:
 - Glucemia capilar (generalmente > 300 mg/dl).
 - Cetonuria positiva.
 Es suficiente para empezar el tratamiento, pendiente de resultados.
- b. Confirmación:
- Para el diagnóstico de CAD se requiere por convención:
 - pH arterial inferior a 7,30.
 - Concentración de bicarbonato < 15 mEq/L.
 - La glucemia suele ser superior a 300 mg/dl, aunque puede oscilar desde valores casi normales a otros mucho más elevados.

Analítica con valoración especial

- *Sodio.* La salida de agua intracelular para compensar el aumento de osmolaridad plasmática (debida a hiperglucemia y deshidratación), provoca una disminución de los niveles de Na. Por tanto, se aconseja estimar siempre el sodio real:
 - Por cada aumento de 5,5 mmol/L de glucemia por encima de 5,5 mmol/L (100 mg/dl), la natremia se reduce en 1,6 mEq/L, y
 - Por cada aumento de 10 mmol/L de urea por encima de 10 mmol/L la natremia se reduce en 3,3 mEq/L.
 - Puede haber también pseudohiponatremia debida a hiperlipemia.
- *Potasio.* A pesar del déficit de potasio corporal, la kaliemia inicial suele ser normal o alta por la salida de potasio intracelular provocada por la acidosis.

Analíticas que pueden estar alteradas en caso de cetoacidosis

- Creatinina elevada, por reacción cruzada con el acetoacetato.
- Amilasemia elevada.
- Aclaramiento amilasa/creatinina elevado por incremento de las isoenzimas salivales.
- Leucocitosis. No indica necesariamente la existencia de una infección.

Tratamiento

- a. Colocación de vía venosa y extracción de muestras para analítica
- | | | |
|---------------------|---------------|------------|
| Sangre: | | Orina: |
| Gasometría arterial | Función renal | Glucosuria |
| Glucemia | Osmolaridad | Sedimento |
| Cetonemia | Hemograma | Cetonuria |
| Ionograma | | |
- b. Reposición de fluidos:
1. Déficit de líquidos en litros:

$$\frac{\text{osmolaridad plasmática real} - \text{osmolaridad teórica}}{\text{osmolaridad teórica} \times \text{volumen de agua corporal}}$$
 (0,6 x peso en kg)
 Si no hay problemas para la administración de volumen (p. ej., insuficiencia cardíaca), se repone la mitad del déficit calculado en 6-8 horas y el resto en 12-18 horas.
 2. Ritmo de reposición:
 - 1.000 ml de suero fisiológico 0,9% en la primera hora.
 - 500-1.000 ml, de suero fisiológico 0,9%, en la segunda hora.
 - A partir de este momento, 500 ml/hora de:
 - Suero fisiológico 0,9%, o
 - Soluciones más hipotónicas (suero fisiológico 0,45% si hay hipernatremia, o suero glucosalino, siempre que la situación hemodinámica sea estable), o
 - Suero glucosado al 5% si la glucemia ha disminuido a menos de 250 mg/dl.
 El aporte de líquidos, hasta finalizar el total necesario, puede hacerse por vía oral cuando el paciente lo tolere.
- c. Insulina:
- Objetivo:
- Disminución de la glucemia en 75-100 mg/dl/hora.
- Pauta
1. Bolus inicial de insulina regular iv de 5-10 UI en caso de haberse suspendido la administración de insulina. Si la paciente se ha administrado las dosis de insulina que tenía pautadas no es indispensable.
 2. Insulina regular intravenosa en perfusión continua a dosis de 10 UI/h.
 3. Control de glucemia capilar horaria.
 4. En caso de no observar respuesta, se dobla la velocidad de infusión.

5. Cuando la glucemia descienda por debajo de 200-250 mg/dl se puede disminuir el ritmo de infusión de insulina.
 6. No suspender la infusión de insulina iv hasta la total desaparición de la cetonuria (por lo menos dos determinaciones seguidas) y a ser posible tras 24 horas de ausencia.
 7. Iniciar el tratamiento con insulina sc unas dos horas antes de la suspensión de la insulina iv. La vida media de la insulina iv es de aproximadamente 5 min, por lo que hay que tener presente que tras la suspensión de la infusión la paciente quedará insulino péunica a menos que se haya administrado insulina subcutánea con anterioridad).
- d. Reposición de iones:
1. Sodio: déficit estimado 5-10 mEq/kg.
 - Se repone con la administración de suero fisiológico.
 2. Potasio: déficit estimado 3-5 mEq/kg.
 - El déficit de potasio corporal es importante, pero en la primera analítica el potasio en plasma suele ser normal o incluso alto, como consecuencia de la acidosis, que provoca la entrada intracelular de hidrogeniones intercambiándose por potasio que sale al plasma. La hipopotasemia en la primera analítica indica un déficit de potasio especialmente grave.
 - No iniciar el aporte de potasio hasta reestablecer la diuresis en caso de que exista anuria y hasta que se haya recibido la primera analítica:
 - K superior a 5 mEq/L: repetir nueva analítica al cabo de una hora.
 - K entre 4-5 mEq/L: iniciar reposición a un ritmo de 20 mEq/hora.
 - K entre 3 y 4 mEq/L: a 30 mEq/hora.
 - K inferior a 3 mEq/L: se inicia a 50 mEq/hora, para lo cual es preciso utilizar una bomba de infusión y controles analíticos frecuentes.
 3. Cloro: déficit estimado 5-7 mEq/kg.
 - El déficit corporal de cloro es inferior al de sodio. Si además del ClNa contenido en el suero fisiológico aportamos Cl en forma de ClK, se puede producir hipercloremia y en ocasiones acidosis hiperclorémica. Para limitar su aparición se aconseja no administrar todo el potasio en forma de ClK, sino:
 - 3/4 en forma de cloruro potásico, y
 - El resto en forma de fosfato monopotásico, que además ayuda a reponer el déficit de fosfato.
4. Fosfato: déficit estimado 1 mmol/kg.
- Puede reponerse en forma de fosfato potásico, como anteriormente se ha indicado.
- e. Bicarbonato. Su administración no está indicada a menos que:
1. El pH inicial sea inferior a 7,0 y el bicarbonato < 5 mEq/L, o
 2. pH < 7,15 y bicarbonato < 10 mEq/L en el contexto de un infarto de miocardio, acidosis láctica o shock que no responda a la fluidoterapia.
- f. Control fetal:
1. Monitorización continua del feto, especialmente si se encuentra en el tercer trimestre de gestación.
 - Pueden observarse trazados patológicos, pérdida de variabilidad y desaceleraciones tardías, que generalmente desaparecen cuando se normaliza el estado metabólico de la madre. En casos de hipokalemia materna, se pueden producir bradicardias fetales por bloqueo cardíaco.

La actitud debe ser conservadora:

 - Estabilizar a la madre.
 - Si a pesar de la mejoría metabólica materna continúan los patrones patológicos, o si son tan ominosos que hacen temer por la supervivencia fetal, finalizar la gestación. En todo caso se debe contemplar como una solución de emergencia, ya que la cirugía no es aconsejable en situación de cetoacidosis.
 2. Si la cetoacidosis se acompaña de una amenaza de parto prematuro (hecho nada infrecuente), los betamiméticos están formalmente contraindicados. El fármaco de elección es la nifedipina.

Ejercicio

El ejercicio físico no se restringe en las pacientes diabéticas y, siempre que sea posible, se permite que realicen su pauta de actividad habitual. Sin embargo, se debe tener en cuenta que:

- a. Especialmente en las diabetes pregestacionales, el exceso o limitación del ejercicio habitual puede ser una causa de descompensación o de fracaso de las pautas insulínicas antes descritas.

- b. Cuando una paciente sea difícil de compensar se deben realizar una relación de su actividad diaria. Si se observan diferencias importantes (p. ej., contraste entre los días de trabajo y los fines de semana), se recomienda compensar el ejercicio añadiendo actividades extra los días no laborables, o desplazando determinadas actividades (p. ej., no practicar gimnasia el día de mayor actividad laboral).
- c. En determinadas pacientes con horarios laborales atípicos (enfermeras, trabajos nocturnos, de fin de semana, etc.) que trabajan, por ejemplo, a días alternos, es preciso ajustar la dieta y las pautas de insulina a las necesidades de la paciente. Puede ser necesario, en casos de difícil compensación, establecer dos pautas de dieta y dos de insulina en función de la actividad laboral que desarrolle la paciente.
- d. El ejercicio se ha revelado como un método terapéutico eficaz en las diabetes gestacionales. En pacientes sensibilizadas es conveniente estimular su práctica con objeto de disminuir los niveles de glucemia y las necesidades de insulina.
- c. Las pacientes que cumplen los requisitos anteriores son informadas de la posibilidad de detección precoz y se remiten a la Unidad de Diagnóstico Prenatal para:
- Recibir información de cada una de las técnicas que se pueden practicar (indicaciones, riesgos y conveniencia en su caso).
 - Realización de la misma si existe consentimiento.
- d. A las pacientes en las que no esté indicada una técnica invasiva, se les practica un *screening* no invasivo (alfa-fetoproteína y BHCG) a las 14-16 semanas de gestación. Se ha de tener en cuenta que los niveles de alfa-fetoproteína tienen un valor relativo en pacientes diabéticas, y que pueden necesitar corrección.
- e. Las pacientes diabéticas del apartado a.2, aunque tengan riesgo de desarrollar malformaciones congénitas por presentar Hb glucosiladas elevadas o antecedentes de cetoacidosis, no son candidatas a amniocentesis o biopsia corial, puesto que las malformaciones del hijo de madre diabética no se asocian a cromosopatías.

Sólo se practican técnicas invasivas por expreso deseo de la paciente y después de haber sido adecuadamente informada de las posibilidades diagnósticas y de la limitada información que puede ser extraída de ellas (indicación por angustia materna).

MANEJO OBSTÉTRICO DE LA GESTANTE DIABÉTICA

Diagnóstico prenatal

- a. Se consideran pacientes con riesgo de presentar anomalías congénitas las que tienen:
1.
 - Edad > 38 años en el momento del parto.
 - Hijo anterior con cromosopatía documentada.
 - Padre o madre portador de translocación equilibrada.
 - *Screening* bioquímico sugerente.
 - *Screening* ecográfico sugerente.
 - Antecedentes de enfermedad autosómica con posibilidades de diagnóstico prenatal.
 - Antecedentes de enfermedad ligada al sexo.
 2.
 - Hemoglobina glucosilada elevada al inicio del embarazo.
 - Cetoacidosis en el primer trimestre.
- b. Son susceptibles de diagnóstico mediante técnicas invasivas (biopsia corial o amniocentesis) las gestantes del apartado a.1.
- f. Entre las 20 y 22 semanas se realiza un cuidadoso estudio ecográfico encaminado a la comprobación de la integridad anatómica fetal, repitiéndose al cabo de 1-2 semanas si alguna estructura no ha podido ser claramente observada.
- g. En el caso de que se comprueben anomalías cromosómicas o congénitas, se pone en conocimiento de la paciente para que pueda optar por una interrupción legal del embarazo.

Control ambulatorio

Frecuencia de las visitas

- Diabetes gestacional. Control:
 - Trisemanal hasta la semana 26-28.
 - Quincenal hasta la semana 34-38.
 - Semanal hasta el término.
- Diabetes pregestacional. Control:
 - Semanal o quincenal hasta la semana 30.

- Semanal hasta la semana 37-38.
 - Cada 48-72 h o ingreso hasta el término.
- Estas frecuencias son menores siempre que existan:
- Complicaciones obstétricas.
 - Sospecha de compromiso fetal.
 - Mal control metabólico.

Exploraciones

- a. Primera visita:
 - Valoración de los riesgos maternos y fetales de la gestación.
 - Valoración de la necesidad o no de diagnóstico prenatal.
 - Examen de parámetros obstétricos (características uterinas, cervicales, mamarias, etc.).
 - Peso, talla, tensión arterial, altura uterina y perímetro abdominal.
 - Estudio analítico:
 - Hematología: hemograma completo, grupo y Rh.
 - Bioquímica: glucosa, HbA1c, fructosamina, urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, ácido úrico, colesterol total y HDL, triglicéridos.
 - Serologías: lúes y HBs Ag, HCV y HIV (con consentimiento).
 - Orina: sedimento y microalbuminuria (en DM-NID y DMID).
 - Cérvix: frotis cervical y cultivo si procede. Citología si no tiene una en el año anterior.
 - Examen de fondo de ojo si no existe uno reciente.
- b. Visitas posteriores:
 - En cada visita se determinan: peso, tensión arterial, altura uterina, circunferencia abdominal, frecuencia cardíaca fetal, movimientos fetales, albuminuria y cetonuria.
 - Estudio analítico:
 - Mensual: Hb A1c, fructosamina, ácido úrico, sedimento de orina, y cualquier otro parámetro que hubiera sido anómalo en la primera determinación.
 - Trimestral: hemograma, urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, microalbuminuria, colesterol, triglicéridos y frotis vaginal.
 - En la última determinación antes del parto: pruebas de coagulación.

Control ecográfico

- a. El estudio ecográfico se inicia lo más precozmente posible, con el fin de detectar anomalías ovulares y más adelante embrionarias.
Se practican ecografías:
 - A las 8-12 semanas: para asegurar la existencia de un saco gestacional intrauterino con embrión con latido cardíaco positivo.
 - A las 20-22 semanas: para descartar malformaciones congénitas.
 - A las 25-26 semanas: para ser utilizada como base de referencia en el control del crecimiento fetal.
 - A las 29-30 semanas: para detectar alteraciones precoces del crecimiento fetal (especialmente hidramnios o incrementos de la circunferencia abdominal).
 - A las 34-35 semanas: para control del crecimiento fetal.
 - A las 38-40 semanas: para calcular el probable peso neonatal.
- b. Se consideran ecografías obligadas la de las 8-12, 20-22, 29-30 y 34-35 semanas, y optativas las otras dos.
- c. Se valora en cada caso la indicación de realizar un estudio Doppler o un perfil biofísico, siendo obligado el primero en caso de retraso de crecimiento intrauterino.
- d. A las 21-22 semanas o a las 28-30, o en ambos casos si los ecografistas lo creen conveniente, se realiza una ecocardiografía fetal. Se indica en las pacientes con diabetes pregestacional y en las diabetes gestacionales diagnosticadas antes del tercer trimestre.
- e. Cuando se detectan anomalías del crecimiento el intervalo entre exploraciones disminuye adaptándolo a cada caso en concreto.

Control del bienestar fetal

1. Movimientos fetales:
 - a. Se instruye a la paciente para realizar controles domiciliarios de los movimientos fetales.
 - b. Los controles se realizan dos veces por semana, a partir de la semana 28 y hasta la 32, y diariamente desde entonces.
 - c. La gestante ha de contar el número de movimientos que realice el feto por espacio de una hora, estando semirrecostada (sentada en un si-

- llón). Se escogen preferentemente las primeras horas de la tarde para el control.
- d. Si el número de movimientos percibidos por la paciente en una hora es menor de 10, debe acudir al Servicio de Urgencias para que le sea practicado un test no estresante (TNS).
2. Test no estresante:
 - a. Se practica:
 - Quincenal o semanalmente a partir de las 32 semanas en las diabetes pregestacionales y de las 34-36 semanas en las diabetes gestacionales.
 - La frecuencia puede incrementarse (ajustándose a cada caso particular) si:
 - Existe un feto macrosoma.
 - Se han presentado previamente TNS dudosos o patológicos que han obligado a realizar una PTC.
 - Cada 48 horas a partir de las 38-39 semanas en las diabetes pregestacionales y de las 40-41 semanas en las diabetes gestacionales.
 - Siempre que la paciente acuda al hospital refiriendo disminución de los movimientos fetales.
 - Cuando exista alguna alteración metabólica importante: hiperglucemia intensa, cetoacidosis, hipoglucemia con pérdida de conciencia.
 - b. Los criterios para valorar el TNS son los establecidos en el protocolo correspondiente.
 - c. Cuando existe un TNS no reactivo en ausencia de hipoglucemia materna se practica un test estresante (PTC). Si existe una hipoglucemia, primero se normaliza metabólicamente a la paciente y, si después de conseguido esto el TNS continúa siendo no reactivo, se practica la prueba de estrés.
 - d. Si la PTC es positiva o el TNS es patológico se finaliza la gestación.

Amniocentesis

- a. Se indica para:
 - Estudio de la edad gestacional.
 - Estudio de afectación fetal.
 - Estudio de madurez pulmonar.
 - Por otras indicaciones obstétricas (p. ej., sospecha de corioamnionitis).
- b. La semana de realización depende de la indicación de la misma.

- c. En todo caso se realizan bajo control ecográfico, según la técnica descrita en los Protocolos de Procedimientos.

Control hospitalario

Criterios de ingreso

El ingreso de la paciente puede realizarse por indicación metabólica, obstétrica e incluso social. Si durante el período de gestación no existen complicaciones y el control metabólico es satisfactorio, se valorará la necesidad de ingresar o no, antes del día previsto para el parto, a las pacientes con diabetes pregestacional.

1. Criterios maternos:

- Mal control metabólico:
 - Absolutos:
 - Cetonuria mantenida más de 24 horas sin desencadenante conocido.
 - Glucemia media semanal superior a 140 mg/dl.
 - Relativos:
 - Glucemia media semanal entre 100 y 140 mg/dl, favoreciendo el ingreso una mala colaboración de la paciente o la duda sobre hipo o hiperinsulinización.
 - Negligencia: no cumplimiento repetido de los controles indicados, de la insulinización o de la dieta.
 - Necesidad de entrenamiento intensivo en pacientes que acuden en épocas avanzadas de la gestación y tienen una baja educación diabetológica.

- Preeclampsia.
- Pielonefritis u otra infección que pueda afectar el control metabólico.
- APP/RPM.
- Otras indicaciones obstétricas.

2. Criterios fetales:

- Criterios absolutos:
 - Sospecha de sufrimiento fetal (TNS no reactivo).
 - Sospecha de RCIU.
 - Muerte fetal.
- Criterios relativos:
 - Sospecha de macrosomía con controles metabólicos dudosos o pruebas de bienestar fetal poco satisfactorias.

- Polihidramnios que provoque clínica materna.

Controles durante el ingreso

- Revisión de la historia clínica:
 - Si la paciente no había sido visitada previamente en la Clínica de Diabetes y Gestación se comprueba que tenga realizado el estudio metabólico previo (estudio de complicaciones tardías), exploración ginecológica completa, analítica y estudio ecográfico fetal. Se solicitan todas aquellas exploraciones no realizadas anteriormente.
 - Se solicitan todas aquellas analíticas o exploraciones que estén justificadas por la causa que ha motivado el ingreso. De todas maneras se pauta sistemáticamente:
 - Hemograma.
 - Hb A1c y fructosamina.
 - Bioquímica general.
 - Sedimento de orina.
 - TNS.
 - Ecografía.
- Controles diarios:
 - Tensión arterial, temperatura y pulso (cada 12 horas).
 - Peso.
 - Movimientos fetales.
 - TNS.
 - Perfil glucémico.
 - Cetonuria.
- Dos veces por semana:
 - Visita de la comadrona educadora.
- Controles semanales:
 - Altura uterina y circunferencia abdominal.
 - Ecografía.
- Controles quincenales:
 - Control analítico similar al del ingreso.
- Contacto con Neonatología si se prevee una complicación fetal y/o finalización de la gestación cercana.

Finalización de la gestación

- Criterios de finalización del embarazo:
 - A partir del término (> 37 semanas cumplidas):
 - Gestación a término.
 - Criterio sólo válido para diabetes pregestacionales.

- Mal control metabólico.
- Disminución progresiva de los requerimientos insulínicos.
- Preeclampsia leve.
- Macrosomía con aceleración del crecimiento fetal.
- Polihidramnios severo con repercusión materna.
- Otras indicaciones obstétricas: RCIU, GCP, etc.

2. Antes del término (< 37 semanas):

- Rotura prematura de membranas: a las 34 SG si no hay sospecha de amnionitis o sufrimiento fetal.
- Preeclampsia grave.
- Retraso de crecimiento intrauterino con Doppler revertido.
- Otras indicaciones obstétricas graves: DPP-NI, etc.

3. En cualquier momento (con feto viable):

- Sospecha de sufrimiento fetal.
- Sospecha de corioamnionitis.
- Otras indicaciones obstétricas graves: DPP-NI, HELLP, etc.

- Como norma general, en las pacientes con diabetes gestacional se intenta que el inicio del parto sea espontáneo, no siendo la diabetes *per se* una indicación de finalización.

En las pacientes con diabetes pregestacional, salvo complicaciones, se llega hasta las 37 semanas cumplidas de gestación. A partir de aquí se decide el momento de finalización, que será tanto más tardío cuanto mejores sean los controles metabólicos maternos y los controles de crecimiento y de bienestar fetal. Siempre que sea posible se intenta llegar a la semana 40.

- Cuando se indique la finalización del embarazo se informará a la Unidad de Neonatología.
- Asimismo, cuando se decida finalizar la gestación, especialmente si se trata de una cesárea electiva, se valorará con la paciente (DMID y DMMID) y su pareja la conveniencia de realizar una esterilización tubárica. De todos modos el parto no es el momento más adecuado para tomar esta decisión, sino que debe ser durante las visitas de gestación cuando se considere la indicación en función de su edad, paridad, de la gravedad de la diabetes y de su deseo generativo.

Situaciones especiales

Amenaza de parto prematuro

- a. Si la causa del ingreso es una amenaza de parto prematuro el uteroinhibidor de elección es el atosiban con el esquema de tratamiento habitual.
- b. Si se decidiera utilizar beta-miméticos por vía intravenosa, se iniciará al mismo tiempo la administración de insulina regular en bomba de perfusión continua.
 - La bomba de insulina se mantiene todo el tiempo que se mantengan los beta-miméticos intravenosos.
 - Cuando se pasa la ritodrina a vía oral la insulina pasa a vía sc con los ajustes de dosis precisos.
- c. La administración simultánea de insulina iv con los betamiméticos se realiza siempre en las diabetes pregestacionales.
 - En las diabetes gestacionales, antes de indicar insulina iv se establecen controles horarios indicados a los 30 min de haber empezado la ritodrina. Si la glucemia se mantiene dentro de límites normales se continúan los controles, pudiendo espaciarse al cabo de tres horas. Si tras la administración de betamiméticos se observa hiperglucemia se inicia pauta iv de insulina, tanto si la paciente estaba previamente insulinizada como si no.

Maduración fetal

- a. Si indica maduración fetal, el fármaco de elección es la betametasona.
- b. La descompensación metabólica que produce es tardía y más intensa después de la segunda dosis que de la primera. Esto debe ser tenido en cuenta para ajustar las dosis de insulina los días en que se administre.
- c. En caso de diabetes gestacionales no insulinizadas previamente, no es necesario en principio comenzar tratamiento insulínico, puesto que el efecto hiperglucemiante es transitorio. Sólo está indicado si se mantiene más de 24 horas o es muy intenso.
- d. En diabetes gestacionales insulinizadas y en diabetes pregestacionales bien compensadas, únicamente es necesario ajustar las dosis de insulina sc.

- e. En diabetes pregestacionales con mal control metabólico puede ser necesario mantener una bomba de perfusión continua de insulina iv durante las primeras 24 horas.
- f. Si se están administrando además beta-miméticos la posibilidad de descompensación metabólica es mayor. Deben ajustarse cuidadosamente las dosis de insulina sc o administrar insulina iv las primeras horas.
- g. En cualquier caso, la administración de corticoides obliga a vigilar atentamente el perfil glucémico para detectar precozmente una eventual descompensación.

Interrupción de la gestación

Son criterios para considerar la interrupción voluntaria del embarazo los siguientes:

- Maternos:
 - Enfermedad cardíaca isquémica severa.
 - Nefropatía severa.
 - Retinopatía proliferativa con mal pronóstico visual.
- Fetales:
 - Diagnóstico de cromosomopatía.
 - Diagnóstico de malformación fetal grave.

MANEJO DE LA GESTANTE DIABÉTICA DURANTE EL PARTO

Manejo obstétrico

Vía de parto

Siempre que no existan contraindicaciones la vía de parto elegida será la vaginal.

- a. Criterios de inducción por vía vaginal:
 - Bienestar fetal previo.
 - Madurez fetal.
 - Buen control metabólico.
 - Test de Bishop favorable (superior a 3). Si las condiciones obstétricas no son favorables, se procede previamente a la maduración cervical con prostaglandinas, según protocolo específico.
- b. Técnica de la inducción. Siempre que las condiciones obstétricas sean favorables se realiza la inducción según técnica de Cardiff o sea, amniotomía, espera de 20 minutos, administración de oxitocina a dosis crecientes (doblando dosis cada 15

minutos), hasta conseguir una actividad uterina superior a las 100 unidades Montevideo (UM), en la primera fase del parto, y de 150 UM en la segunda fase. Todas las pacientes deben estar monitorizadas con un registro interno de frecuencia cardíaca fetal y de dinámica uterina.

- c. Criterios de cesárea electiva:
 - 2 o más cesáreas anteriores.
 - Sospecha de sufrimiento fetal sin posibilidad de control bioquímico.
 - Sufrimiento fetal demostrado sin respuesta al tratamiento, o segundo episodio de acidosis aunque se haya obtenido respuesta.
 - Fracaso de maduración cervical con prostaglandinas.
 - Desproporción pelvicocefálica.
 - Otras indicaciones obstétricas (situación transversa, placenta previa, etc.).
- d. Técnica de la cesárea:
 - Cesárea segmentaria.

Control fetal intraparto

- a. Objetivo: asegurar el bienestar fetal intraparto y el bienestar neonatal.
- b. Metodología:
 - Monitorización de la dinámica uterina mediante registro tocodinamométrico. Se considera dinámica uterina adecuada:
 - En la 1ª fase del parto: 100-150 UM.
 - En la 2ª fase del parto: 150-180 UM.
 - En el expulsivo: 180-200 UM.
 - Monitorización de la frecuencia cardíaca fetal mediante recogida del electrocardiograma fetal y conectado al registro cardiométrico.
 - Estudio del equilibrio ácido-base fetal cuando aparezcan signos patológicos de la frecuencia cardíaca fetal (Dips II, ritmo silente, variables, bradicardia, etc.). Se realiza también un estudio materno cuando se sospecha acidosis.
- c. Si se produce un sufrimiento fetal (pH de la presentación inferior a 7,25) se establece el tratamiento con 250 mcg de ritodrina iv durante 15 min, según está establecido en el protocolo correspondiente.
 - Puesto que la infusión de betamiméticos provoca una alteración de la glucemia materna:
 - Se determina la glucemia capilar.
 - Se establece una perfusión iv de insulina en bomba al doble de la cantidad habitual (p. ej.,

si glucemia 90-110 insulina 4 UI/h, si glucemia 111-140 insulina 6 UI/h, etc.).

- Se realiza el ajuste de la dosis de insulina cada media hora, hasta después de haber suprimido los beta-miméticos.

Reanimación del recién nacido

- a. La reanimación del recién nacido se lleva a cabo por el equipo de anestesia o por el equipo de neonatología.
- b. Siempre que se produzca el nacimiento de un hijo de madre diabética (tanto si es gestacional como pregestacional), debe avisarse al equipo de neonatología, quien decide la conveniencia o no del traslado del recién nacido a la Unidad de Neonatos o a la Nursery.
- c. Asimismo se avisa a los neonatólogos en los partos de pacientes no diagnosticadas, pero con sospecha fundada de diabetes gestacional. Es decir, en pacientes con un TTOG intolerante no seguido de otro normal, o en pacientes con test de O'Sullivan positivo no seguido por una curva de glucemia, que presenten una determinación de glucemia anómala durante el parto o que tengan una recién nacido de peso mayor al esperado para la edad gestacional.

Control metabólico

Objetivo

Mantener glucemias entre 70 y 90 mg/dl:

- a. La pauta es aplicable tanto al parto vaginal como a la cesárea urgente o electiva.
- b. Desde el inicio del trabajo del parto, o desde las 8 horas del día en que se haya decidido iniciar la inducción, la paciente debe permanecer en ayunas.
- c. En caso de parto programado se suspende la dosis matutina habitual de insulina.
- d. Se administra suero glucosado al 10% (500 ml/6 horas) (28 gotas/min Dia-Flow):
 - En diabéticas gestacionales no insulinizadas previamente, normoglucémicas y sin ayuno previo, el suero puede ser glucosado al 5% hasta que sea necesario iniciar la administración de insulina iv.
 - Si se considera necesario aumentar la hidratación y si no hay contraindicación, suero fisiológico 0,9% ClNa 500 ml /12 h (optativo).

- e. Se practica una monitorización horaria de glucemia.
- f. Se prepara una dilución de 50 UI de insulina regular y 49 ml de suero fisiológico, para infusión intravenosa mediante bomba de perfusión continua. La concentración obtenida es de 1 UI/ml.
- La insulina puede adherirse a las paredes del sistema de infusión, por lo que se aconseja limpiar el circuito con 10-20 ml de solución antes de iniciar la administración a la paciente.
- g. La administración de insulina se inicia cuando la glucemia supera los 90 mg/dl. La velocidad de infusión se establece según la pauta detallada en el punto h. y se revisa cada hora.
- h. Velocidad de infusión de insulina en bomba:
- | Glucosa | Insulina |
|---------------|----------|
| < 70 mg/dl | 0 UI/h |
| 71-90 mg/dl | 1 UI/h |
| 91-110 mg/dl | 2 UI/h |
| 110-140 mg/dl | 3 UI/h |
| 140-170 mg/dl | 4 UI/h |
| 171-200 mg/dl | 5 UI/h |
| > 201 mg/dl | 6 UI/h |
- i. Se realiza un control de cetonuria en cada micción o por lo menos cada 6 horas.
- j. Si aparecen síntomas clínicos de hipoglucemia, se determina la glucemia capilar:
- Si es superior a 70 mg/dl, se repite el control de glucemia a los 10 minutos.
 - Si es menor a 70 mg/dl:
 - Si el suero glucosado no contiene CIK, se aumenta al doble la perfusión.
 - Si contiene CIK, perfusión en bolo de 3 ampollas de glucosmon (glucosa 10 ml al 33%).
 - Se repite la determinación de glucemia a los 10 min y se aplica la misma pauta anterior hasta que la glucemia sea superior a 70 mg/dl.
- k. Tras el alumbramiento:
- La perfusión iv de insulina:
 - Se suspende en las diabetes gestacionales.
 - En las diabetes pregestacionales se reduce a la mitad, y se continúa ajustando según pauta horaria. Se suspende si tras dos horas el control metabólico es estable.
 - La sueroterapia:
 - Se mantiene todo el tiempo que la paciente deba permanecer en dieta absoluta.

CONDUCTA A SEGUIR EN EL POSTPARTO

- a. Una vez finalizado el parto, la paciente pasa a la Sala de Puérperas donde se le pautan los controles habituales postparto (control de constantes y pérdidas hemáticas, control de la cicatriz quirúrgica, etc.). Asimismo, se revisa el control de su perfil glucémico.
- b. Diabetes pregestacional:
- Pacientes que pueden ingerir alimentos:*
1. Control de la glucemia antes y 1 hora después del desayuno, comida y cena.
 2. Reinicio de la insulinoterapia subcutánea: se empieza administrando 1/2 o 2/3 de la cantidad total de insulina que recibía en el período anterior al parto. Se ajusta posteriormente la dosis en función del control metabólico. Se utiliza la pauta de insulinización previa, de preferencia insulina NPH distribuida en dos dosis diarias (1/3 del total antes del desayuno y 2/3 antes de la cena).
- Pacientes que no pueden ingerir alimentos:*
3. Control de la glucemia cada 6 horas.
 4. Se mantiene el aporte de glucosa iv (suero glucosado al 10% 500 ml + 10 mEq CIK cada 6 horas), hasta que la paciente tolera la alimentación por vía oral y se administra insulina regular cada 6 horas.
- Insulina regular subcutánea cada 6 horas:
- | Glucemia capilar | Insulina sc |
|------------------|-------------|
| < 140 mg/dl | 4 UI |
| 140-200 mg/dl | 6 UI |
| 200-260 mg/dl | 8 UI |
| 260-320 mg/dl | 10 UI |
| > 320 mg/dl | 12 UI |
5. Cuando pueda reiniciarse la dieta oral se suprime la sueroterapia y se pasa la insulina del ritmo de 6 horas a la pauta establecida en el punto b.2, iniciándose la insulina sc en la mañana o noche siguientes (punto más cercano).
- c. Diabetes gestacional:
1. Aunque la alteración metabólica suele normalizarse tras el parto, se realizan perfiles glucémicos, por la posibilidad de hiperglucemia si se presenta una situación de estrés (p. ej., infección). Se suprimen cuando durante 2 días todos los controles son normales.
 2. Se realiza un TTOG transcurridas 6 semanas después del parto, o al final de la lactancia materna (en su caso).

- d. De requerirse una inhibición de la lactancia, se realiza mediante la administración de bromocriptina 5 mg/12 horas, o bien lisurida 0,2 mg/12 horas.
- e. Dieta del postparto:
1. En caso de lactancia materna: dieta previa más 200 Kcal.
 2. En caso de lactancia artificial: 30 Kcal/kg de peso ideal ajustándolo según actividad y desviación ponderal.
- f. Antes de ser dada de alta se le informa de aquellos aspectos obstétricos y contraceptivos que deberá vigilar con el fin de detectar lo más precozmente posible cualquier anomalía o bien con el fin de evitar embarazos inoportunos.
- g. Las diabetes pregestacionales desde ese momento serán controladas por el diabetólogo, quien ajustará dieta e insulina en función de los resultados del control metabólico.
- h. A los 40 días postparto se realiza el último control obstétrico encaminado a la constatación de la involución del proceso gestacional y a la orientación de la pareja sobre aspectos de planificación familiar.
- i. A las diabéticas tipo I se les recomienda que, de acuerdo con su pareja, y en función de la severidad de su enfermedad:
- Decidan el número de hijos que desean tener.
 - Programen los embarazos en un período razonable de tiempo.
 - Acudan siempre antes de la siguiente gestación a una clínica pregestacional.
 - Una vez hayan completado su familia utilicen un método anticonceptivo irreversible (esterilización femenina o masculina, según los casos).
- En el momento en que soliciten una esterilización tubárica serán remitidas al dispensario de Planificación Familiar, para su programación, con carácter preferente.
- j. En las pacientes con diabetes gestacional se programa la realización del TTOG para su catalogación definitiva. Si el TTOG es normal se le recomienda que en caso de iniciar una nueva gestación, realice un despistaje de diabetes lo más precozmente posible. Si el TTOG es patológico se remite al endocrino para su control.
- El TTOG en el postparto se hace constar en petición de bioquímica TTOG con 75 g de glu-

cosa (no gestante). Los valores considerados patológicos son los siguientes:

0'	140 mg/dl
30'	200 mg/dl
60'	200 mg/dl
120'	200 mg/dl

- Para calificar a la paciente de diabética el valor de las 2 h y al menos uno de los demás deben igualar o superar los límites. En caso de TTOG patológico se remite a la paciente al endocrino y se le indica que, en caso de desear otro embarazo, debe acudir antes a clínica pregestacional.

Cuando el TTOG postparto es negativo, se recomienda su repetición al cabo de 1 y 5 años.

EDUCACIÓN DE LA GESTANTE DIABÉTICA

El manejo adecuado de la diabetes durante la gestación sólo se consigue cuando la paciente participa de forma activa en su propio control. Por ello se presta una especial atención a la educación de las gestantes diabéticas.

La educación de la diabéticas durante la gestación se divide en tres etapas:

Etapas informativas

Todas las pacientes que acuden a la Clínica de Diabetes y Gestación asisten a una sesión previa a la primera visita donde se les informa de forma clara y comprensible de los aspectos relacionados con su enfermedad. La información se realiza en grupo de manera interactiva. Se potencia la participación de las pacientes, estimulando sus preguntas y facilitando que las diabéticas pregestacionales o las que hubieran presentado una diabetes gestacional en un embarazo previo actúen de apoyo psicológico al aportar su propia experiencia.

La información se divide en tres bloques:

- a. Interrelación entre diabetes y gestación.
- b. Control metabólico.
- c. Control obstétrico.

Los puntos a y c son comunes para las diabéticas pregestacionales y gestacionales. El punto b está especialmente dirigido a las diabéticas gestacionales. En las pacientes con diabetes tipo I y tipo II se investiga previamente su grado de instrucción diabetológica, para decidir en qué aspectos debe ser reforzada.

- a. Interrelación entre diabetes y gestación:
- Qué es la diabetes.
 - Qué papel juega el embarazo en su desencadenamiento.
 - Cómo influye la diabetes en el curso del embarazo.
 - Cómo puede influir la diabetes materna en el desarrollo del feto y del neonato.
 - Qué repercusiones puede tener la diabetes a largo plazo para la madre y su hijo.
- b. Cómo se realiza en control metabólico:
- Papel de la dieta.
 - Qué son los HCO, las grasas y las proteínas.
 - Composición de los alimentos.
 - Distribución de la dieta por unidades.
 - Cómo se controla la glucemia:
 - Cómo y cuándo medir la glucemia capilar.
 - Qué es la fructosamina y la Hb A1.
 - Qué es la cetonuria y porqué se produce.
 - Qué es una hipoglucemia, cómo se reconoce y cómo se trata.
 - Qué es la insulina:
 - Técnica de administración.
 - Zonas de administración e intervalo hasta ingesta.
 - Por qué se varían las dosis a lo largo del embarazo.
- c. Cómo se realiza el control obstétrico:
- Métodos de control del bienestar fetal:
 - Movimientos fetales.
Qué significan y cómo se controlan.
Causas de disminución de movimientos.
Cómo actuar en dicho caso.
 - Qué es el TNS.
Cuándo se hace y de qué informa.
Qué es un test estresante y porqué se hace.
 - Ecografía.
Cuándo se hace y de qué informa.
 - Importancia de controlar el peso y la TA durante el embarazo.
 - Molestias normales durante la gestación.
 - Señales de alarma durante la gestación.
 - Cuándo se ha de acudir al hospital.
- a. Dieta:
- Comprobar el grado de comprensión de la dieta escrita.
 - Cómo calcular la cantidad de alimentos.
 - Cómo cocinarlos.
 - Cómo realizar sustituciones sencillas.
 - Cómo calcular la dieta si se come fuera de casa.
 - Cómo ajustar la dieta si se realizan actividades distintas a las habituales (salidas nocturnas, períodos vacacionales, etc.).
 - Anotación de la dieta la primera semana.
- b. Control metabólico:
- Técnica de obtención de sangre capilar.
 - Lectura de tiras reactivas de sangre y orina.
 - Funcionamiento del reflectómetro.
 - Manejo y conservación.
 - Errores más habituales.
 - Anotación de los valores obtenidos en la libreta de diabetes.
 - Otros datos que deben ser anotados: transgresiones dietéticas, disminución del descanso nocturno, infecciones, etc.
 - En qué situaciones debe acudir a consulta sin hora previa o telefonar.
- c. Administración de insulina:
- Lugares de administración de insulina.
 - Técnica de administración.
 - Tipos de insulina con los que trabajamos.
 - Diferencias fundamentales entre ellas.
 - Efecto que produce cada una.
 - Qué se intenta conseguir con cada una.
 - Objetivo metabólico: cuáles son los márgenes glucémicos de normalidad.
 - Cómo actuar si se produce un error en la dosificación.
 - Precauciones a tomar si se está administrando insulina (prevención de hipoglucemias).
 - Cómo actuar ante una hipoglucemia.
- Es útil disponer de material escrito de soporte, de fácil lectura y comprensión, que se irá administrando a la paciente a medida que lo vaya necesitando.

Etapa de apoyo

Se realiza de forma personalizada y se mantiene, con distinta intensidad, según las necesidades, durante toda la gestación.

Etapa de adiestramiento

Se realizará de forma personalizada o con un máximo de dos pacientes a la vez.

Se comprueba en cada caso:

- La idoneidad de la dieta y se corrigen los posibles errores.
- La corrección en la técnica de punción y en la recogida de resultados.
- El correcto manejo y administración de insulina.
- El adecuado control de los movimientos fetales.

En esta etapa se delega en la paciente, según el grado de autonomía que se haya alcanzado:

- Modificaciones en la dieta.
- Ajustes en la pauta de insulina.

En este sentido, se intenta implicar al máximo a la paciente en su propio control, haciéndole percibir la importancia de su papel como parte del equipo terapéutico. La gestante dispone de un teléfono de referencia con el que contactar en caso de duda.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;**28**:1039-1057.
2. ADA. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**(sup. 1):S5-S20.
3. GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo). *Diabetes Mellitus y Embarazo. «Guía Asistencial»*. 2ª edición, Madrid 2000.
4. Asistencia a la gestante diabética. *Protocolo nº 15, Medicina Materno Fetal*. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2004 www.sego.es

Cardiopatías y gestación

M. Casellas

FRECUENCIA

En 1930 se estimaba que alrededor de un 1-2% de las gestaciones se complicaban por una enfermedad cardíaca materna y que el 6% de esas mujeres fallecía durante el embarazo. La prevalencia estimada de cardiopatías con significación clínica durante el embarazo es similar (0,1-1,4%); sin embargo, la mortalidad materna ha disminuido a un 0,5-2,7%. No obstante, las cardiopatías suponen aproximadamente un 15% de la mortalidad materna durante el embarazo. Las lesiones más frecuentes siguen siendo las reumáticas, aunque su incidencia ha disminuido al mismo tiempo que han aumentado proporcionalmente las congénitas. Están aumentando también y probablemente lo harán más en los próximos años, las gestantes con patología cardíaca no identificada o mal filiada.

CAMBIOS CARDIOVASCULARES DURANTE LA GESTACIÓN

Cambios cardiovasculares durante el embarazo

El feto en crecimiento provoca un aumento aproximado de unas 10 veces el flujo sanguíneo uterino, desde un 2% del gasto cardíaco en la no gestante a un 17% del gasto cardíaco en el útero a término. Ello requiere la aparición de unos cambios muy importantes en la hemodinámica materna que empiezan muy precozmente, alrededor de las 5 semanas de gestación. El volumen plasmático aumenta en un 45% y la masa de glóbulos rojos en un 20-30%, lo que conduce a la aparición de la anemia fisiológica del embarazo.

En el embarazo se produce un aumento entre un 30-50% del gasto cardíaco. El volumen sanguíneo empieza a aumentar en la 5ª semana y alcanza un máximo en la semana 31, empezando a declinar entonces hasta el término. Aproximadamente a la 32 semanas se obtiene el máximo en la elevación de la FC materna. Esta taquicardia relativa contrarresta la disminución del volumen sistólico y, como consecuencia, el gasto cardíaco disminuye sólo un poco durante las últimas seis semanas del embarazo.

Las resistencias vasculares sistémicas disminuyen en un 20% con un máximo entre las semanas 16-24, cuando consecuentemente se observa también los valores mínimos en las cifras de TA.

En el segundo estadio del parto, con las maniobras de pujo y durante el período de pujo activo se produce un aumento de la presión intratorácica que provoca una disminución del retorno venoso, mientras que la resistencia vascular periférica aumenta y la presión sanguínea permanece constante o ligeramente elevada. Tras el pujo, el rápido aumento en el retorno sanguíneo al corazón provoca un aumento en el gasto cardíaco y en la presión sanguínea, lo que se asocia a bradicardia refleja. El acortamiento de la fase de expulsivo puede ser de utilidad en determinadas cardiopatías.

Cambios durante el parto

Se observa un aumento en el gasto cardíaco durante el parto que se estima en un 12-30% durante el primer estadio y en más de un 49% durante el segundo. Parte de este incremento se debe al dolor que aumenta

el tono simpático. Una contribución menos modificable a dicho incremento la provoca la autotransfusión de entre 300-500 ml de sangre desde el útero a la circulación sistémica con cada contracción.

Cambios posparto

Inmediatamente tras el parto desaparece la compresión sobre la vena cava por el útero gestante y en consecuencia se produce un autotransfusión de sangre uteroplacentaria que provoca un aumento del gasto cardíaco en un corto período de tiempo. Al cabo de una hora del parto, el gasto cardíaco vuelve a los valores del tercer trimestre. El período posparto se caracteriza por movilización de líquidos extravasculares y aumento de la diuresis, lo que tiene implicaciones en algunas enfermedades cardiovasculares.

CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS DURANTE EL EMBARAZO

Es preciso establecer un diagnóstico etiológico exacto y de su repercusión funcional.

Clasificación anatómica

- Congénitas:
 - Cianóticas.
 - No cianóticas.
 - Cardiopatías intervenidas.
 - Síndrome de Eisenmenger.
- Adquiridas:
 - Valvulopatías (nativas o prótesis).
 - Cardiopatía isquémica.
 - Trastornos del ritmo.
 - Miocardiopatías.

Clasificación funcional de la NYHA

- **Clase I.** Pacientes con cardiopatía orgánica, pero sin síntomas y sin restricción de la capacidad de trabajo.
- **Clase II.** Pacientes que deben restringir su actividad física a causa de la disnea, fácil cansancio, etc. En reposo y con ligeros esfuerzos se conserva todavía el bienestar, y las molestias aparecen únicamente cuando se aumenta el grado de los esfuerzos físicos habituales.
- **Clase III.** Pacientes que tienen que reducir considerablemente su actividad física.

Las molestias aparecen ya con sobrecargas ligeras.

- **Clase IV.** Pacientes que son incapaces de realizar ningún esfuerzo físico. Con las menores sobrecargas aparecen notables molestias. Incluso en reposo existen signos de insuficiencia cardíaca.

Esta clasificación es la propuesta por la New York Heart Association de acuerdo con los síntomas y molestias subjetivas de las pacientes. Se debe interrogar especialmente sobre las diferencias con los síntomas que existían antes del embarazo. El mayor inconveniente de esta clasificación es su variabilidad a lo largo de la gestación.

VALORACIÓN PRECONCEPCIONAL

El riesgo que el embarazo pueda ocasionar, tanto a la salud materna como al feto, debería evaluarse antes de iniciar la gestación, de manera que la paciente tome sus decisiones respecto al probable embarazo con completo conocimiento de causa.

La *evaluación preconcepcional* debe incluir:

1. Valoración de la cardiopatía. Tipo de lesión y gravedad de la misma. Repercusión clínica. Necesidad de medicación y conveniencia o no de corrección pregestacional (en caso de lesiones graves susceptibles de corrección).
2. Valoración del riesgo de descompensación materna como consecuencia de la gestación. Complicaciones previsibles.
3. Valoración de complicaciones previsibles en el feto o el neonato y posible recurrencia de la cardiopatía.
4. Detección de otros posibles factores de riesgo gestacional.
5. En pacientes anticoaguladas explicar los riesgos y aconsejar un diagnóstico y comunicación muy precoz del embarazo con el fin de ajustar el tipo de tratamiento anticoagulante lo antes posible.

POSIBLES COMPLICACIONES

- Complicaciones maternas:
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Arritmias.
 - Tromboembolismo.
 - Muerte.

- Trombosis protésica (en pacientes portadoras de prótesis mecánicas).
- Complicaciones fetales:
 - Cardiopatía congénita (en madres con cardiopatía congénita).
 - Prematuridad:
 - Patología asociada (síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, etc.).
 - Retraso de crecimiento intrauterino.
 - Muerte fetal o neonatal.
 - La mortalidad aproximada es del 2% en fetos de madres en clase funcional I o II y del 30% en mujeres en clase funcional III y IV.
- 5. Las que requieren tratamiento anticoagulante, especialmente las portadoras de prótesis mecánicas valvulares.
- 6. Valvulopatías o cardiopatías obstructivas severas (estenosis aórtica, coartación de aorta, estenosis pulmonar, estenosis mitral severa, etc.).
- 7. Pacientes con enfermedad de la pared aórtica como el síndrome de Marfan u otras alteraciones congénitas. El riesgo se relaciona con el diámetro aórtico (alto riesgo de disección en aquellas con diámetro aórtico > 40 mm. Además, las pacientes con alteraciones congénitas de la aorta pueden transmitir dicha alteración a la descendencia (50% en el síndrome de Marfan).

En cualquier caso, dada la posibilidad de diferentes situaciones, en algunos casos complejas (especialmente en el caso de las cardiopatías congénitas con variaciones atribuibles a diferentes y complejos tratamientos quirúrgicos), es deseable una evaluación completa del riesgo en cada caso en particular.

VALORACIÓN DEL RIESGO MATERNO

Se consideran mujeres de alto riesgo de complicaciones maternas y/o fetales:

1. Las mujeres que independientemente de la cardiopatía subyacente se encuentran en un estado funcional II-IV de la NYHA (mortalidad del 30-50%).
2. Las cardiopatías que cursan con severa hipoxia (saturación <85%) o cianosis importante. El embarazo en pacientes con cardiopatía congénita cianósante, excluido el síndrome de Eisenmenger, comporta para la madre un riesgo de mortalidad del 2% y una incidencia de complicaciones cardiovasculares (tromboembolismo y endocarditis) en un 32% de las pacientes. El pronóstico fetal también es malo, con aborto espontáneo en un 50% de los casos y una incidencia de prematuridad del 35-40%. La morbimortalidad se relaciona con el grado de hipoxia materna, siendo baja en las mujeres cuya saturación de hemoglobina es superior al 85%.
3. Las que presentan hipertensión pulmonar severa. El embarazo en estas pacientes debe ser desaconsejado, ya que la mortalidad materna oscila entre el 30-70%. Los casos que cursan con cianosis (síndrome de Eisenmenger) la morbimortalidad fetal es también alta y escasamente un 25% de los embarazos llegan a término, con alta incidencia de prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino y muerte perinatal.
4. Las que presentan disfunción severa del ventrículo sistémico ($FE \leq 35\%$) o derecho.

VALORACIÓN DEL RIESGO FETAL

El riesgo de complicaciones fetales se relaciona también con los mismos predictores de complicaciones maternas (clase funcional III o IV, presencia de cianosis, valvulopatías o cardiopatías obstructivas severas, tratamiento anticoagulante).

Pero además tienen más riesgo de complicaciones fetales:

1. Las pacientes con cardiopatía congénita.
2. Las fumadoras.
3. Las portadoras de una gestación múltiple.

Recurrencia de cardiopatía congénita

El riesgo de que los hijos padezcan una es entre 10 y 100 veces más elevado que el existente en la población general, estimándose la probabilidad del 5-6% o mayor dependiendo de cada mujer o en los casos de cardiopatía asociada a los síndromes genéticos.

DETECCIÓN DE OTROS POSIBLES FACTORES DE RIESGO GESTACIONAL

1. Identificación de otras patologías de base que pudieran interferir en la gestación.

2. Estudio de hábitos de salud que pudieran interferir en la gestación (alimentación, tabaco, otras sustancias tóxicas, etc.).
3. Estudio serológico materno.
4. Historial gineco-obstétrico. Antecedentes de complicaciones en gestaciones previas o clínica sugestiva o infertilidad y/o esterilidad.

CONSEJO PRECONCEPCIONAL

Una vez completado el estudio debe darse información clara y comprensible a la paciente y a su pareja sobre:

- Los riesgos previsibles para su salud en caso de gestación, si existieran.
- Las complicaciones previsibles en el curso del embarazo y en el feto o el neonato.
- Las posibilidades de prevención, actuación si se presentasen complicaciones y las posibilidades de éxito.
- La posible conveniencia de realizar algún tratamiento médico o quirúrgico previo a un posible embarazo.

El consejo médico puede ser positivo o negativo respecto a la conveniencia de iniciar una gestación, pero la decisión final corresponde a la paciente.

Si una vez ofrecida y analizada la información la paciente optase por intentar una gestación, se empezará a administrar ácido fólico 5 mg/día. Si la opción fuera posponer el embarazo o evitarlo se ofrecerá consejo contraceptivo adecuado.

CARDIOPATÍAS ESPECÍFICAS

Valvulopatías

En general, las valvulopatías que cursan con insuficiencia son mejor toleradas durante el embarazo que las lesiones estenóticas que tienen un mayor potencial de descompensación. Cuando se estudian como colectivo, cabe esperar que un 62% de las pacientes empeoren durante el embarazo de su clase funcional de la NYHA, 38% desarrollen fallo cardíaco congestivo y más de un 23% tengan resultados adversos como parto prematuro RCIU, o muerte fetal.

Estenosis mitral

En la mayoría de los casos la etiología es reumática. Aunque su incidencia ha disminuido en países de

sarrollados, las pacientes inmigrantes provenientes de países subdesarrollados pueden presentar aun dicha lesión.

Manifestaciones clínicas

Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema agudo de pulmón.

Aparición de arritmias auriculares (fibrilación o flutter) así como mayor riesgo de desarrollo de trombos intracavitarios y embolismo sistémico.

En casos evolucionados puede aparecer hipertensión pulmonar.

Pronóstico

Aproximadamente el 25% de las mujeres con estenosis mitral presentan síntomas durante la gestación, especialmente en el caso de la estenosis mitral severa (área < 1,5 cm²).

Los cambios del embarazo (aumento del volumen minuto, taquicardia y retención de líquidos), pueden aumentar el gradiente de presión a través de la válvula. Generalmente, los síntomas de congestión pulmonar son evidentes hacia la semana 20 y no empeoran después de la 30.

Tratamiento

- Las mujeres asintomáticas no requieren tratamiento durante el embarazo.
- Si hay signos de congestión pulmonar, reducir la actividad física y la ingesta de sodio y valorar el empleo de diuréticos.
- Los betabloqueantes están indicados para tratar o prevenir la taquicardia. Es preferible utilizar betabloqueantes cardioselectivos como el atenolol.
- La caída en fibrilación auricular ha de ser tratada rápidamente planteando la cardioversión si fuese necesario (v. apartado de arritmias). Los betabloqueantes y la digoxina pueden utilizarse para el control de la frecuencia cardíaca. Debido al mayor riesgo de embolismo sistémico está indicado el tratamiento anticoagulante en pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular.
- En pacientes que presenten síntomas severos a pesar del tratamiento médico se puede plantear la realización de una valvuloplastia percutánea durante el 2º trimestre. Se ha de intentar proteger

de la radiación la región abdominal y advertir sobre los potenciales riesgos sobre el feto de la radiación. Si se considera indispensable puede plantearse el tratamiento quirúrgico con un riesgo materno similar a las no embarazadas, pero con un alto riesgo de pérdida fetal. En estos casos debe plantearse la realización de una cesárea previa en función de la viabilidad fetal.

Insuficiencia mitral

La insuficiencia mitral puede obedecer a distintas etiologías. Las más frecuentes en mujeres jóvenes son el prolapso mitral (que afecta un 4% de la población general, y entre un 12-17% de las mujeres en edad reproductiva), la valvulopatía reumática y el antecedente de endocarditis. Los cambios hemodinámicos del embarazo son beneficiosos para las pacientes con insuficiencia mitral.

Manifestaciones clínicas

El síntoma más frecuente es la fatiga y la disnea. Puede aparecer insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo en el tercer trimestre. También pueden aparecer arritmias auriculares.

Pronóstico

La tolerancia suele ser buena durante el embarazo por la disminución de las resistencias vasculares periféricas.

La taquicardia se tolera mejor que en el caso de la estenosis.

En pacientes con depresión de la función contráctil del ventrículo izquierdo o hipertensión pulmonar el riesgo es mayor.

Tratamiento

- Diuréticos si existe congestión pulmonar.
- Si existe insuficiencia cardíaca se pueden utilizar vasodilatadores como la hidralazina (recordar que los IECAs y ARA-II están contraindicados).

Estenosis aórtica

La etiología más frecuente en pacientes jóvenes es la congénita (válvula bicúspide congénita). Menos frecuente es la causa reumática. La severidad de la EA puede definirse por el área del orificio valvular o por el gradiente de presión a través de la válvula. La EA

severa se define por la AHA como un gradiente de presión superior a 50 mm Hg.

Manifestaciones clínicas

La disminución del volumen minuto cardíaco puede provocar disnea, angina o síncope fundamentalmente de esfuerzo.

Pronóstico

La estenosis aórtica severa suele ser mal tolerada durante el embarazo. La mortalidad fetal llega al 30%.

Tratamiento

- En pacientes con estenosis aórtica significativa (moderada-severa) o con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca se debe restringir la actividad física y la ingesta de sodio. Es importante sin embargo evitar también la hipovolemia.
- En pacientes con síntomas severos a pesar del tratamiento médico puede plantearse la realización de una valvuloplastia con balón durante el segundo y tercer trimestre teniendo en cuenta las mismas precauciones que en el caso de la estenosis mitral. En caso de que se considere indispensable puede plantearse el tratamiento quirúrgico teniendo en cuenta que supone un alto riesgo de pérdida fetal (en estos casos plantear la realización de una cesárea previa a la cirugía si el feto es viable).

Insuficiencia aórtica

Puede obedecer a distintas etiologías: valvulopatía reumática, válvula bicúspide asociada al síndrome de Marfan o a endocarditis.

Manifestaciones clínicas

Los primeros síntomas son fatiga y disnea, por congestión pulmonar.

Pronóstico

Generalmente se tolera bien durante el embarazo, como la insuficiencia mitral.

Tratamiento

En pacientes con signos-síntomas de insuficiencia cardíaca se debe restringir la actividad física y valorar el inicio de tratamiento diurético y vasodilatador (recordar que los IECAs y ARA-II están contraindicados).

Lesiones pulmonares

- Las lesiones sintomáticas son infrecuentes.
- Estenosis pulmonar:
 - Como en cualquier otra valvulopatía la estenosis significativa es peor tolerada durante el embarazo. En pacientes con estenosis pulmonar moderada-severa el embarazo puede desencadenar insuficiencia cardíaca derecha o arritmias.
 - Si los síntomas son severos puede plantearse la realización de una valvuloplastia con balón durante el segundo o tercer trimestre.
- La insuficiencia es muy infrecuente y bien tolerada durante el embarazo.

Lesiones tricuspídeas

- Son infrecuentes. Las pacientes adictas a drogas por vía parenteral pueden tener una insuficiencia tricuspídea secundaria a endocarditis.
- Como en todas las valvulopatías la estenosis es peor tolerada que la insuficiencia. Puede provocar insuficiencia cardíaca derecha.
- Hay que tener en cuenta que la insuficiencia tricuspídea puede ser secundaria a hipertensión pulmonar primaria o secundaria y, en este caso, el riesgo materno y fetal es el correspondiente a la misma.

Válvulas protésicas

- La tolerancia al embarazo y parto son buenas desde el punto de vista hemodinámico si la prótesis es normofuncionante y no existen lesiones asociadas. El problema radica en la necesidad de tratamiento anticoagulante en las pacientes con prótesis mecánicas, la posible degeneración de las prótesis biológicas y el riesgo de endocarditis infecciosa.
- En cuanto al manejo de la anticoagulación, remitirse al apartado correspondiente.

Miocardopatías

Miocardopatía hipertrófica obstructiva

Se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia variable. Existe una hipertrofia del ventrículo izquierdo, generalmente asimétrica, de predominio en el tabique interventricular, que provoca una obstrucción dinámica a la salida del ventrículo iz-

quierdo. Puede asociarse a diversos grados de insuficiencia mitral por movimiento anómalo del velo septal de la válvula mitral.

Manifestaciones clínicas

Pueden presentar dolor torácico o disnea. Tienen un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

Pronóstico

Habitualmente la gestación se tolera bien ya que el aumento del volumen plasmático contribuye a mantener la precarga. Sin embargo, diversos cambios debidos al embarazo pueden contribuir a desestabilizar la situación hemodinámica, como la disminución de las resistencias vasculares periféricas o el descenso del retorno venoso por compresión de la vena cava inferior. La pérdida hemática y la descarga adrenérgica que se producen durante el parto también pueden descompensar la situación hemodinámica de la paciente.

Tratamiento

- Se debe intentar mantener la euvolemia, evitando la sobrecarga de líquido pero también la hipovolemia por hemorragia o síndrome de compresión de vena cava inferior.
- Plantearse el inicio de tratamiento betabloqueante en las pacientes sintomáticas que previamente no lo recibían.
- La aparición de fibrilación auricular puede ser mal tolerada y debe tratarse de forma precoz planteando cardioversión cuando sea necesario (v. apartado de arritmias).
- Los betamiméticos están contraindicados.

Miocardopatía dilatada

Puede ser secundaria a una miocarditis previa, tóxica (alcohol, fármacos, etc.), cardiopatía isquémica, etc., aunque en muchos casos es idiopática.

Manifestaciones clínicas

Pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca: fatiga, disnea, ortopnea, etc.

Pronóstico

El riesgo materno y fetal es alto especialmente en pacientes con función ventricular severamente deprimida ($\leq 35\%$).

Tratamiento y seguimiento

- Todas las pacientes han de disponer al menos de un estudio ecocardiográfico con el fin de conocer los diámetros y la función contráctil del ventrículo izquierdo y la presión pulmonar.
- Si existen signos de insuficiencia cardíaca debe restringirse la actividad física y el consumo de sodio.
- Mantener en la medida de lo posible el tratamiento cardiológico habitual, y en aquellas pacientes con signos-síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva ha de valorarse el inicio del tratamiento diurético, así como valorar el tratamiento betabloqueante con carvedilol y vasodilatadores (evitar los IECAs y ARA-II).
- La anticoagulación está indicada en pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos y/o fibrilación auricular y/o disfunción contráctil severa del ventrículo izquierdo (FE < 30%).

Cardiopatía isquémica

Es poco frecuente en mujeres en edad reproductiva. En situación ideal las pacientes con enfermedad coronaria conocida deben ser evaluadas exhaustivamente antes de la concepción valorando la necesidad de revascularización coronaria. En todas las pacientes se ha de realizar antes del embarazo un electrocardiograma, ergometría (para valorar la presencia de isquemia) y un ecocardiograma (para determinar la función sistólica del ventrículo izquierdo).

Manifestaciones clínicas

Pueden estar asintomáticas. En aquellas pacientes sintomáticas la isquemia se manifiesta fundamentalmente en forma de dolor torácico, especialmente con el esfuerzo.

Pronóstico

En las pacientes que estén asintomáticas y no tengan una disminución moderada-severa de la reserva coronaria en la ergometría ni lesiones coronarias severas, el pronóstico es mejor.

Tratamiento y seguimiento

- En todas las visitas se debe interrogar sobre la presencia de angina o equivalentes anginosos (fatiga, disnea, etc.) determinando, si existen tales síntomas, el umbral de esfuerzo y su variación a lo largo del tiempo.

- Las pacientes con cardiopatía isquémica han de realizar tratamiento antiagregante y se debe mantener y ajustar en caso necesario el tratamiento antianginoso (nitratos, betabloqueantes, etc.).
- En pacientes con angina severa a pesar de un tratamiento farmacológico adecuado puede plantearse la revascularización percutánea durante el segundo-tercer trimestre, intentando minimizar la dosis de radiación sobre el feto y advirtiendo a la madre de los riesgos de dicha exposición sobre el feto.
- Siempre que una paciente con historia de cardiopatía isquémica consulte por dolor torácico, disnea o síncope se han de realizar electrocardiogramas seriados, curva de marcadores de lesión miocárdica (al menos dos determinaciones en un intervalo de 6 horas) y se debe avisar al cardiólogo de guardia. La aparición de angina en una paciente previamente asintomática o la inestabilización de una angina presente previamente (aumento de la frecuencia o duración de los episodios o disminución del umbral de esfuerzo) es criterio de ingreso. También deben ingresar las pacientes con signos-síntomas de insuficiencia cardíaca o las que consulten por síncope.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Pronóstico

El infarto agudo de miocardio (IAM) durante el embarazo es poco frecuente. En el 60% de los casos ocurre durante el tercer trimestre y el riesgo es mayor que en el primer o segundo trimestre. El riesgo es mayor si el parto se produce en las dos semanas posteriores al infarto. Hay que tener en cuenta que en las pacientes embarazadas la causa del infarto puede ser un espasmo o disección coronaria.

Tratamiento

- Ante la sospecha de IAM (dolor torácico prolongado de carácter anginoso con vegetatismo, etc.) debe realizarse un ECG y avisar inmediatamente al cardiólogo de guardia.
- Con respecto al tratamiento han de adoptarse las medidas terapéuticas habituales: monitorización inmediata del ECG, oxigenoterapia, antiagregación, anticoagulación con heparina de bajo peso

molecular, tratamiento vasodilatador con nitroglicerina (si la situación hemodinámica lo permite) y tratamiento del dolor.

- El tratamiento trombolítico no está contraindicado de forma absoluta, aunque la terapia de reperfusión ideal en el IAM es el intervencionismo coronario percutáneo que, en las mujeres embarazadas, adquiere especial valor al permitir identificar etiologías no tributarias de tratamiento trombolítico (vasoespasmos o disección coronaria).

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrick WW. *Heart disease in pregnancy, fetal, newborn, and maternal morbidity and mortality*. 1993.
2. Lamb AE. Heart disease in pregnancy. *Am J Med Sci* 1934;**187**:177-84.
3. Siu SC, Sermer M, Colman JM et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2002;**104**(5):515-521.
4. Mc Faul PB, Dornan JC, Lmaki H et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynecol* 1988;**95**(89):861-867.
5. Avila WS, Rossi EG, Ramirez JA, Grinberg M et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1000 cases. *Clin Cardiol* 2003;**26**(3):135-142.
6. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ et al. Pregnancy-related mortality surveillance- United States 1991-1999. *MMWR* 2003;**52**(SS02):1-8.
7. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989;**256**:H1060-1065.
8. Lund CJ, Donovan CJ. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967;**98**(3):394-403.
9. Gei AF, Hankins GDV. Cardiac disease and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;**28**(83):465-512.
10. Ramsey PS, Ramin KD, Ramin SM, et al. Cardiac disease in pregnancy. *Am J Perinatol* 2001;**18**(5):245-265.
11. Klein LL, Galan HL. Cardiac disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;**31**:429-459.
12. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996;**125**(9):751-762.
13. Hankins GD, Wendel GD, Leveno KJ. Myocardial infarction during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 1985;**65**:139-146.

Nefropatías y embarazo

V. Cararach, M.A. Martínez

INTRODUCCIÓN

No es infrecuente que una paciente en edad reproductiva portadora de una enfermedad renal crónica plantee al obstetra o al nefrólogo el deseo de tener un hijo. El consejo en estos casos es complejo y requiere un adecuado conocimiento de la fisiología renal durante el embarazo, de las principales enfermedades renales, de cómo éstas pueden quedar afectadas por la gestación y de cuáles son las posibilidades de tener un hijo vivo y sano. Finalmente, es la paciente quién debidamente informada deberá tomar la decisión, asumiendo el riesgo de que su patología renal se agrave debido al embarazo y las complicaciones que puedan aparecer durante el mismo.

CAMBIOS ANATÓMICOS Y FUNCIONALES DEL RIÑÓN Y DEL ÁRBOL URINARIO DURANTE LA GESTACIÓN

Durante el embarazo el riñón aumenta aproximadamente un centímetro de tamaño. Este aumento es debido al aumento de vascularización, a la dilatación vascular, así como al aumento en el contenido de agua, pero no a un aumento del tejido intersticial.

El otro gran cambio anatómico durante la gestación es la dilatación de uréteres, pelvis y cálices renales. Esta dilatación es más común y pronunciada en el lado derecho, y afecta al 90% de las gestantes. Parece indudable que su etiología es de origen hormonal ya que aparece a las 12-14 semanas, cuando el efecto mecánico del útero parece que aún debe ser poco importante.

Durante la gestación es difícil distinguir la dilatación fisiológica de la patológica, y a menudo hay que

recurrir a la existencia de clínica de obstrucción renal o de infección para considerarla patológica ya que las imágenes son poco discriminativas. Parece evidente que esta dilatación es uno de los factores que favorecen las infecciones urinarias durante el embarazo, y que son más frecuentes en el lado derecho que en el izquierdo.

CAMBIOS FUNCIONALES DEL SISTEMA RENAL DURANTE LA GESTACIÓN

Durante el embarazo también tienen lugar cambios funcionales fisiológicos: el filtrado glomerular aumenta de un 30 a un 50% ya en la semana 12, y se mantiene así hasta el final de la gestación volviendo a los valores previos tras el parto. Este aumento proporcional del filtrado glomerular se produce incluso en los casos en que la función renal está disminuida. En la gestante sin nefropatía preexistente el incremento del filtrado glomerular se debe a un aumento del flujo plasmático renal y no a aumentos en la presión de los capilares glomerulares. Este aumento del filtrado glomerular es debido en parte al aumento de flujo plasmático renal que se eleva en un 80% en el segundo trimestre sobre los valores pregestacionales, aunque después este aumento disminuye al 60% en el tercer trimestre.

El túbulo renal también presenta cambios funcionales de forma que reabsorbe un mayor porcentaje del sodio filtrado de lo que le correspondería fuera de la gestación, lo que lleva a la gestante a un aumento del sodio corporal y a un incremento paralelo en el líquido extracelular. Este aumento es dinámico en el sentido de que si la ingesta de sodio es excesiva se eli-

TABLA I CAMBIOS EN LOS ÍNDICES DE FUNCIÓN RENAL DURANTE EL EMBARAZO

	Valores previos	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Flujo plasmático renal (ml/min)	480 ± 72	841 ± 144	891 ± 279	771 ± 175
Filtrado glomerular: aclaramientos (ml/min)				
Insulina	105 ± 24	162 ± 19	174 ± 24	165 ± 22
Creatinina	98 ± 8	151 ± 11	154 ± 15	129 ± 10
Niveles plasmáticos (mg/dl)				
Creatinina	0,82 ± 0,11	0,67 ± 0,1	0,61 ± 0,11	0,72 ± 0,1
BUN	12,1 ± 2,2	9,8 ± 2,0	9,24 ± 2,2	8,62 ± 2,0
Ácido úrico	4,13 ± 0,99	3,17 ± 0,8	3,59 ± 1,19	4,52 ± 0,94
Osmolaridad (mosmol/kg)	290 ± 2,2	280 ± 3,4	279 ± 2,9	279 ± 5,0

Davison JM⁽⁹⁾.

mina como en la mujer no gestante, pero sólo hasta alcanzar el nivel propio de la gestación. En cambio, la reabsorción de las sustancias no electrolitos por el túbulo renal proximal disminuye en algunos casos como ocurre con la glucosa, los aminoácidos y la β -2-microglobulina, por lo que el nivel de excreción de dichas sustancias en la orina de la embarazada está aumentado. En la tabla I se resumen los cambios en los marcadores habituales de la función renal.

EMBARAZO Y DIVERSOS TIPOS DE NEFROPATÍAS

La extensión de este capítulo no permite tratar cada una de las diversas enfermedades renales, por lo que, siguiendo a Hayslett que afirma que independientemente del tipo de lesión que sufre el riñón desde el punto de vista de su función las consecuencias adoptan dos formas, la aparición de síndrome nefrótico y la aparición de una insuficiencia renal más o menos grave, vamos a centrar este capítulo en estas dos complicaciones. Para la madre y para el feto además su repercusión vendrá condicionada por la posible aparición de una preeclampsia sobreañadida que puede significar riesgos suplementarios para ambos, independientes de la función renal.

Síndrome nefrótico y gestación

El síndrome nefrótico se caracteriza por la aparición de una proteinuria intensa ($> 3,5$ g/24 h) acompañada de hipoalbuminemia, producida por un aumento de la filtración glomerular de las proteínas plasmáticas que, junto con la dificultad en excretar sodio, fa-

vorece la retención de sodio y de agua acompañante con la consecuente aparición de edemas.

El síndrome nefrótico puede ser causado por una enfermedad renal preexistente, por una enfermedad que se desarrolle por primera vez durante el embarazo o por una preeclampsia. Cuando aparece después de la semana 20 el diagnóstico diferencial no siempre es fácil, aunque el síndrome nefrótico primario es poco frecuente durante el embarazo y la preeclampsia es una causa frecuente. La importancia de distinguir estas dos entidades radica en que el tratamiento es distinto: en la preeclampsia la enfermedad no se cura hasta que la gestación haya finalizado aunque con fármacos se controle la hipertensión. Al descender las cifras de presión arterial hay que tener en cuenta además que disminuimos la perfusión placentaria con el consecuente riesgo para el feto. En cambio, en un síndrome nefrótico por otra causa o ante una enfermedad renal crónica en la que durante la gestación aumenta la proteinuria hasta rango nefrótico, es mejor aconsejar desde el principio una dieta pobre en sal (1,5 g/d) para evitar en lo posible los edemas que van a acompañar al síndrome si la ingesta de sal supera las posibilidades de eliminación de sodio por la orina. Esto no debe hacerse en casos de preeclampsia aunque aparezcan edemas y proteinuria importante, ni cuando aparezcan signos de preeclampsia sobreañadida a una afección renal previa, caso que deberá tratarse como una preeclampsia terminando la gestación en cuando exista madurez pulmonar fetal o aún sin ella, si la situación se complica para la madre y/o el feto (síndrome de HELLP, hipertensión grave difícil de controlar, etc.).

TABLA II INSUFICIENCIA RENAL Y EMBARAZO

	Grado de insuficiencia renal		
	Leve	Moderada	Grave
Problemas durante el embarazo, renales o fetales	26%	47%	86%
RN vivo	96 (85) %	90 (59) %	25 (71) %
Problemas renales a largo plazo	< 3 (9) %	25 (71) %	53 (92) %

Basado en 3.425/2.310 mujeres con nefropatía [excluyendo nefropatías secundarias a colagenosis que alcanzaron al menos 28 semanas de gestación (1973-1995)]. Entre paréntesis si las complicaciones aparecen < 28 semanas de gestación (Davison, Baylis).

En casos en que previamente al embarazo se precisara el tratamiento con diuréticos (ya que la restricción de sodio no era suficiente para evitar los edemas), estos podrán seguir utilizándose durante el embarazo siempre que, como hemos indicado anteriormente, no aparezcan signos de preeclampsia sobreañadida.

En ausencia de hipertensión o de insuficiencia renal, las gestantes con síndrome nefrótico podrán llegar a término y agotar las posibilidades de un parto vaginal. Tras el parto, en los primeros días y semanas postparto suele aumentar considerablemente la diuresis que elimina el edema, junto con un descenso de la proteinuria y un ascenso de la albúmina plasmática hasta cerca de los niveles previos, aunque a veces la proteinuria persiste algo elevada. En los casos en que la enfermedad renal no estuviera previamente filiada se puede realizar una biopsia renal durante la gestación, puesto que puede aportar datos importantes para decidir terminar el embarazo o prever el pronóstico materno y fetal.

Insuficiencia renal y gestación

La insuficiencia renal crónica es un factor importante de riesgo de morbimortalidad materna y fetal. En pacientes con insuficiencia renal el pronóstico del embarazo depende del grado de afectación de la función renal antes o en las primeras semanas del embarazo (Tabla II) y de la existencia de hipertensión previa o de su aparición como complicación durante el embarazo.

Las mujeres normotensas con *insuficiencia renal leve* (creatinina <1,5 mg/dL o 125 μ mol/L) según Lindheimer y Davison tienen más del 95% de fetos vivos, el 75% de ellos con peso adecuado a su edad gestacional y la gestación no parece afectar el curso de su enfermedad renal. Estos mismos autores han calcu-

lado sobre 3.425 embarazos en mujeres inicialmente no hipertensas que los resultados de su embarazo y los resultados a largo plazo se pueden calcular según el grado de su insuficiencia renal en las cifras que se exponen en la tabla II.

Por otra parte, tanto Katz en 1980 como Jungers en 1995, estudiaron la evolución de gestaciones en pacientes con insuficiencia renal leve definida como niveles de creatinina sérica inferiores a 1,5 mg/dL. Aproximadamente el 16% de las pacientes presentó un empeoramiento de la función renal. La mayoría volvió al estado pregestacional en el puerperio, y sólo el 6% del grupo que empeoró progresó a una enfermedad renal terminal. Por tanto, la insuficiencia renal leve aislada va asociada a un bajo riesgo de empeoramiento de la función renal durante el embarazo, aunque algunos autores creen que la neuropatía lúpica, la glomerulonefritis membranoproliferativa y las que coinciden con pararteritis nodosa y esclerodermia presentan mayor riesgo de progresión. De todos modos, aunque en este subgrupo de insuficiencia renal leve la probabilidad de obtener un feto vivo es superior a un 95%, la mortalidad perinatal es cuatro veces superior a la de la población general de la época del estudio, el riesgo de parto prematuro se duplica y se triplica la frecuencia de retrasos de crecimiento. Por todo ello debe recomendarse un control multidisciplinar integrado por obstetras, nefrólogos y neonatólogos con experiencia en esta patología, con el fin de obtener los mejores resultados posibles.

Las gestantes con *insuficiencia renal moderada* (creatinina plasmática entre 1,5-3 mg/dL o 133-270 μ mol/L) presentan un riesgo aumentado de empeoramiento de la función renal durante el embarazo. Hay estudios que muestran progresión a enfermedad renal terminal entre el 20 y el 30% de los casos. Parece que

las pacientes con unos niveles de creatinina superiores a 2,5 mg/dL tienen un riesgo mayor. En diversas series se han obtenido hasta el 85-90% de fetos vivos aunque a expensas de aumentos notables de la prematuridad y CIR. En estos casos el empeoramiento de los resultados perinatales y de la función renal va ligado a la aparición o al incremento de la hipertensión arterial, en general indistinguible de la preeclampsia sobreañadida, y que hay que tratar como tal.

En pacientes con *insuficiencia renal grave* (niveles de creatinina plasmática > 3 mg/dL o 270 μ mol/L, o > 2,5 mg/d según algunos autores) hay un riesgo importante de empeoramiento de la función renal tras el parto. En este grupo las posibilidades de tener un feto vivo son claramente inferiores a las de las complicaciones maternas graves, por lo que hay que desaconsejar la gestación, y más teniendo en cuenta que existe la posibilidad de solucionar el problema en el futuro con un trasplante renal. Se ha descrito un empeoramiento de la función renal a un estadio terminal en una tercera parte de las pacientes embarazadas un año después, pero en otra serie hasta el 45% progresa a un estadio terminal que requiere trasplante renal. En algunos casos graves antes de la semana 30, que podrían ser tributarios de un tratamiento específico agresivo con corticoides o quimioterapia, no debe excluirse la posibilidad de biopsia renal para aclarar el diagnóstico, aunque su uso debe considerarse excepcional.

En general, las pacientes de este grupo presentan trastornos del ciclo menstrual que a menudo es anovulatorio o presenta insuficiencia luteal que hace difícil, pero no imposible, el embarazo. Por ello estas pacientes necesitan un método anticonceptivo seguro aunque no es aconsejable un método irreversible en una paciente joven con deseos de descendencia, por la ya citada posibilidad de trasplante posterior, ya que tras éste las posibilidades de un embarazo pueden volver a considerarse.

PRINCIPALES AFECCIONES RENALES QUE PROVOCAN PROBLEMAS ANTE UN EMBARAZO

Hemodiálisis y embarazo

Las pacientes con IRCr que requieren hemodiálisis presentan frecuentes trastornos del ciclo siendo mu-

chos de ellos anovulatorios (30-60%), y en los ciclos ovulatorios a menudo existe insuficiencia luteal que si bien dificulta el embarazo no impide que éste, ocasionalmente, se produzca, motivo por el que no hay que olvidar el problema de la contracepción. Ello es especialmente importante ya que se debería retrasar el embarazo hasta que haya tenido lugar el trasplante renal, lo que mejora en gran medida el pronóstico de la gestación.

En caso de producirse un embarazo en una paciente en hemodiálisis, el riesgo para la madre no suele ser excesivo aunque las probabilidades de que se produzcan complicaciones que impidan el éxito del embarazo son grandes. En las series de gestantes en hemodiálisis descritas, aproximadamente el 50-60% de los embarazos acaba con un feto vivo, con un porcentaje de partos prematuros de hasta el 80 y el 100% en algunas series, en algunos casos secundarios a polihidramnios posiblemente provocado por poliuria fetal en un vano intento de aclarar los solutos que su madre elimina de forma insuficiente fuera de los períodos de diálisis. Los principales problemas aparecen sobre todo si para controlar la hipertensión hay que restringir el líquido o utilizar hipotensores, ya que en ambos casos con frecuencia hay una hipoperfusión placentaria durante la hemodiálisis que puede provocar pérdidas de bienestar fetal. Si no aparece metrorragia ni sufrimiento fetal agudo ni crónico, el embarazo puede progresar sin problemas hasta término y dar a luz en un parto vaginal que suele ser rápido y con un feto relativamente pequeño.

Durante la gestación si es aceptada por la paciente, se debe establecer una pauta de diálisis con una frecuencia diaria y duración corta para evitar cambios demasiado bruscos e intensos del medio interno fetal. También debe disminuirse la dosis de heparina para evitar el sangrado de la paciente, no utilizar medicaciones peligrosas para el feto y añadir aportes de calcio suficientes en la ingesta. Algunos autores sugieren que quizás sería más recomendable en la gestación la diálisis peritoneal, ya que produce cambios menos bruscos del medio interno y no supone cambios hemodinámicos bruscos. Sin embargo, hay otros riesgos como el de infección y peritonitis que también deben tenerse en cuenta y hacen discutible dicha propuesta.

Trasplante renal y gestación

Actualmente es una de las situaciones más frecuentes de enfermedad renal subyacente y embara-

TABLA III PRONÓSTICO DEL EMBARAZO EN MUJERES CON TRASPLANTE RENAL

<i>Complicaciones en el embarazo (%)</i>	<i>Evaluación perinatal favorable (%)</i>	<i>Complicaciones a largo plazo (%)</i>
46	92 (73)	11 (24)

Basado en 1.141 embarazos de 849 mujeres que alcanzaron las 28 semanas de gestación (entre paréntesis si las complicaciones son anteriores a la semana 28). Davison JM.

TABLA IV COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL SEGÚN DIVERSOS FACTORES DE RIESGO

	<i>Nivel de creatinina previo al embarazo</i>		<i>Hipertensión durante la gestación</i>		<i>Rechazo del injerto en el año anterior a la gestación</i>	
	<i>Normal (n = 48) (%)</i>	<i>Anormal (n = 18) (%)</i>	<i>No (n = 44) (%)</i>	<i>Sí (n = 22) (%)</i>	<i>No (n = 57) (%)</i>	<i>Sí (n = 9) (%)</i>
Aborto	3 (6)	5 (28)	–	–	5 (9)	3 (33)**
Parto prematuro	20 (44)	8 (62)	14 (32)	14 (65)*	24 (46)	4 (67)
CIR	12 (27)	5 (38)	6 (14)	11 (50)*	13 (25)	4 (67)
Bajo peso	20 (44)	9 (69)	14 (39)	10 (45)	25 (48)	4 (67)
Muerte perinatal	3 (7)	2 (15)	4 (8)	1 (14)	4 (8)	1 (17)
Disminución de la función renal	10 (21)	6 (33)	7 (16)	9 (41)**	11 (19)	5 (55)**

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$. RCIU, retraso de crecimiento intrauterino (Cararach V et al.).

zo, ya que suele haber un solo riñón funcionante y sometido a efecto de inmunosupresores y de cierto grado (en general controlado) de rechazo. En efecto, tras recibir un trasplante renal muchas mujeres recuperan ciclos menstruales normales y, por tanto, la fertilidad, y un grado de independencia y de bienestar general que les hace plantearse la posibilidad de tener descendencia. Las posibilidades son en conjunto superiores al 90% de tener éxito en el embarazo, aunque su riesgo sigue siendo, al menos, cinco veces mayor que los controles. Actualmente puede decirse que hay suficiente experiencia en más de 4.000 embarazos registrados y series importantes para saber cuáles son los factores de riesgo y en qué casos debe desaconsejarse un embarazo, y la forma idónea de conducirlos.

En un estudio en el que contabilizaba 1.141 embarazos que alcanzaron la semana 28 de gestación, en 849 pacientes con trasplante renal Davison halló ya en 1987 los siguientes resultados: un 92% de éxito en el embarazo y un 11% de complicaciones a largo plazo si no han aparecido complicaciones antes de las 28 semanas de gestación; el éxito se reduce al 73% con un

24% de problemas a largo plazo si las complicaciones del embarazo aparecen antes de las 28 semanas (Tabla III).

Disponemos de datos de nuestro país obtenidos con una encuesta dirigida a todos los Servicios de Obstetricia y a las Unidades de Trasplante Renal en 1989; a los 25 años del primer trasplante en nuestro país indican que de 133 embarazos hubo 13 (10%) abortos espontáneos, y 21 (16%) interrupciones voluntarias o terapéuticas. De los restantes 99 embarazos se obtuvieron 103 fetos (4 gemelares) con 46 pretérmino y 53 a término, y 8 fetos muertos anteparto y 3 postparto, lo que significa una mortalidad perinatal de 107 por mil, mucho más alta de lo que corresponde a los mismos departamentos en la misma época pero que suponía un 90% de fetos vivos. En la madre apareció proteinuria significativa en más del 50% e hipertensión en el 36%. Seis mujeres (5%) tuvieron empeoramientos importantes de la función renal que supuso reiniciar la diálisis. En otras 15 (11%) hubo disminución menos importante de la función renal. En una segunda encuesta se obtuvieron los datos completos de 66 de las gestaciones anteriores, cuyos

TABLA V CONDICIONES PARA RECOMENDAR UN EMBARAZO EN UNA PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL

- Buen estado general sin crisis de rechazo en los 2 años anteriores
- Nivel de creatinina < 2 mg/dl o < 2,4 mg/dl si toma CYA
- Sin hipertensión o con hipertensión leve o fácilmente controlable, en especial si toma CYA
- Sin proteinuria significativa
- Como inmunosupresores debe tomar sólo uno o dos de los siguientes:
 - Azatioprina (< 2 mg/día), prednisona (< 15 mg/día), CYA, tacrolimus

CYA, ciclosporina A.

Basada en las normas de Davison (27) con modificaciones.

datos figuran en la tabla IV. En ella puede observarse que la hipertensión, la existencia de crisis de rechazo en el año anterior a la gestación y el nivel de creatinina previo son factores que empeoran los resultados.

Las recomendaciones que aplicamos basadas en las normas establecidas por Davison sobre gestación en trasplantadas renales se muestran en la tabla V, en la que se debe añadir como aceptable que si la paciente toma ciclosporina (CYA) pueda aceptarse una hipertensión leve o fácilmente controlable. Ello se debe a que la CYA que, junto con el tacrolimus es uno de los inmunosupresores en uso clínico actual que se ha mostrado más eficaz y que permite una más larga supervivencia del trasplante, es, aunque sea una paradoja, un tóxico renal que de por sí eleva algo la creatinina y la tensión arterial. Al igual que con la azatioprina cuando se toma a dosis inferiores a 2 mg/día, y la prednisona a dosis < 10 mg/día, la CYA a las dosis habituales no se ha demostrado que aumente el número ni la importancia de las malformaciones. Como hemos dicho en los últimos años se viene utilizando el tacrolimus con menor efecto sobre la función renal y sobre la hipertensión que la CYA, aunque con mayor efecto diabético. Tampoco se ha relacionado a las dosis habituales con malformaciones fetales, tiene menor efecto sobre el crecimiento fetal, ni se le conocen otros efectos negativos y, aunque se necesitan estudios más amplios para una recomendación general se ha empezado a usar por sus aparentes ventajas.

En general se cree que en caso de que se estén utilizando tres inmunosupresores, si es posible se debería pasar a dos durante el embarazo, para disminuir riesgos fetales, pero hay que controlar las dosis ya que a veces el aumento de flujo renal y de volemia da lugar a dosis insuficientes. Los inmunosupresores siguen siendo necesarios durante el embarazo para preservar el injerto en las mujeres trasplantadas a pesar de tener la gestación un cierto poder modulador de la respuesta inmunitaria. Son más frecuentes las infecciones urinarias que hay que controlar periódicamente, así como las infecciones víricas (en especial por CMV) y, por supuesto, la función renal, la aparición de proteinuria, de hipertensión, de anemia y de retraso de crecimiento intrauterino. En caso de cumplirse las condiciones indicadas no hay que esperar empeoramientos de la función renal por efecto del embarazo, aunque esta apreciación no es absoluta y sobre todo si aparece hipertensión sobreañadida cabe esperar alguna repercusión a la larga sobre la función renal, aunque sobre ello no hay acuerdo. Cuando aparece una sospecha de crisis de rechazo hay que realizar un diagnóstico precoz para poderlo tratar adecuadamente. A veces este diagnóstico resulta difícil de realizar frente a una preeclampsia sobreañadida y en algunos casos raros resulta imprescindible realizar una biopsia renal.

A pesar de cumplir las condiciones indicadas, las complicaciones más o menos importantes suceden en más del 50% de los embarazos, por lo que se necesita un control continuado (quincenal hasta la semana 32 y después semanal) por un equipo con experiencia en el tema formado por obstetras de una Unidad de Alto Riesgo, nefrólogos con experiencia en trasplante y neonatólogos.

Uno de los principales problemas, que afecta aproximadamente al 50% de las gestaciones en trasplantadas renales, es el parto prematuro que muchas veces se desencadena tras la rotura prematura de las membranas, o en otras es electivo para terminar la gestación con preeclampsia sobreañadida grave. Con relación al parto, deben tenerse en cuenta el resto de factores obstétricos (retraso de crecimiento, hipertensión, semanas de gestación, etc.), para indicar o no una cesárea, ya que si no existen otras indicaciones no hay por qué realizar a causa del trasplante. El recién nacido siempre es de riesgo, frecuentemente pretérmino y a veces con retraso de crecimiento y con las patologías que se derivan de ellos.

Fallo renal durante la gestación

Algunas nefropatías pueden empeorar progresivamente durante la gestación hasta llegar a una situación de fallo renal que puede evolucionar desfavorablemente debido a hipertensión o preeclampsia sobreañadida. Rara vez se descubre durante la gestación una nefropatía previa que había pasado desapercibida y que alcanza la fase terminal. También puede producirse el fallo renal durante la gestación de forma aguda. Una fuente de fallo renal agudo es de origen pre-renal, es decir, secundario a una situación de shock o de deshidratación que deteriora el funcionalismo renal. Si esta situación se prolonga, la hipoperfusión e hipoxia renal acaba produciendo una lesión en el riñón, que si es una necrosis tubular aguda en general es reversible en unas pocas semanas, pero que si es una necrosis cortical puede acabar siendo una lesión definitiva. Ello suele suceder con más frecuencia en hemorragias sobre todo postparto y a veces en casos de shock séptico (antes era más frecuente sobre todo en casos de aborto séptico).

Como tratamiento general, lo principal es solucionar la situación de hipoperfusión y la causa de la coagulación intravascular diseminada. Una vez solucionado el problema agudo, será necesario solucionar el problema del fallo renal ya que de no tratarse abocaría a una situación de uremia con azotemia, hiperkalemia y exceso de líquido que, junto a hipertensión, puede provocar una situación de colapso circulatorio y fallo cardíaco. Antes de que se produzca y especialmente en una embarazada, en la que hay que procurar que el feto no esté sometido a situaciones de toxicidad urémica, habrá que recurrir a tratamiento sustitutivo de la función renal por medio de diálisis, ya sea peritoneal o hemodiálisis tal como se ha expuesto con anterioridad. Los criterios para iniciar el tratamiento sustitutivo de la función renal son variables, pero de acuerdo con las indicaciones de los nefrólogos de nuestro hospital consideramos la necesidad de iniciarlo en la gestante cuando la creatinina sube por encima de 6-8 mg/dL, hay hiperpotasemia grave o se produce colapso circulatorio por retención de líquido, aunque en el embarazo debe adelantarse y evitar llegar a estas cifras.

Gestación en diabéticas con nefropatía

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal en el mundo occiden-

tal. La evaluación de la existencia de nefropatía diabética se deberá realizar mediante la determinación de microalbuminuria o proteinuria en orina de 24 horas y creatinina sérica. Es conveniente esta evaluación antes de decidir una gestación y posteriormente en cada trimestre de la misma.

En los casos en que existe nefropatía secundaria a la alteración vascular de la diabetes, la retinopatía suele estar presente, aunque no sucede a la inversa. Parece que la bacteriuria asintomática sería también más frecuente durante la gestación y como consecuencia de pielonefritis. Evidentemente, lo fundamental en el control de la gestante diabética con nefropatía es el buen control metabólico de la diabetes durante toda la gestación, y aún antes de ella para evitar el incremento de malformaciones fetales y complicaciones maternas. Diversas publicaciones ponen de manifiesto que en las gestantes diabéticas con nefropatía pero función renal conservada o insuficiencia renal leve, el tratamiento preconcepcional con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) combinado a un estricto control glicérico mejora el resultado obstétrico y tiene un efecto protector contra el deterioro de la función renal. Sin embargo hoy se sabe que los IECAs no deben ser utilizados durante el embarazo, por lo que se recomienda estabilizar la hipertensión desde antes o desde el inicio del embarazo con labetalol sólo o en combinación con hidralazina. Diversos estudios muestran que el empeoramiento de la función renal en dichas pacientes no está acelerado por la gestación cuando se compara con nefrópatas del mismo nivel. En un estudio con un seguimiento de 16 años no hallan un empeoramiento de la función renal a corto y largo plazo en aquellas pacientes que habían tenido un hijo siempre que la función renal estuviera conservada al inicio de la gestación.

En general se deben aplicar las mismas normas que se han citado en el apartado sobre insuficiencia renal para recomendar o no una gestación en una diabética con nefropatía, es decir, en función del grado de la función renal residual que podemos cuantificar con el nivel de creatinina sérica. Es importante tener en cuenta si existe o no hipertensión previa y seguir tratándola durante la gestación para evitar una situación de esfuerzo para el riñón con empeoramiento de la función renal y también repercusiones sobre el flujo placentario.

El riesgo de desarrollar una preeclampsia en gestantes diabéticas con nefropatía es elevado, sobre todo si ya existía hipertensión arterial crónica previa. Por otra parte no se ha demostrado la disminución de la preeclampsia en pacientes tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico. En cambio, el escaso control glucémico hasta la semana 14 se asocia de forma significativa al desarrollo de preeclampsia.

Se ha establecido la influencia de la microalbuminuria en el pronóstico de la gestación en las gestantes con diabetes tipo 1. Estos autores hallan una prevalencia considerablemente incrementada de parto prematuro en las pacientes que presentan microalbuminuria periconcepcional sobre todo debido al desarrollo de preeclampsia. Sugieren también que una clasificación en función de la excreción urinaria de albúmina y del control metabólico al inicio de la gestación es más predictiva de la futura prematuridad que la clasificación de White. También se han descrito síndromes nefróticos transitorios en las gestantes diabéticas, algunos de ellos acompañados de descensos transitorios de la función renal. El aumento de proteinuria y la hipertensión que frecuentemente se desarrolla durante el embarazo en mujeres con nefropatía diabética es muy difícil de distinguir de una preeclampsia sobreañadida. Sibai, en su reciente revisión del tema, halla una falta de acuerdo entre las distintas publicaciones sobre los criterios utilizados para definir la preeclampsia en la gestante diabética con nefropatía previa.

En las pacientes con IRCr por nefropatía diabética tratadas con trasplante combinado de riñón y páncreas se les pueden aplicar las mismas normas para poder quedar embarazadas que las trasplantadas de riñón solamente, ya que una vez realizado el doble trasplante, si éste tiene éxito, va a comportarse durante el embarazo como una gestante con trasplante renal sin necesidades de insulina a menos que el páncreas tenga una crisis de rechazo. El doble trasplante es mucho menos frecuente que el renal sólo, pero actualmente hay algunas series pequeñas publicadas.

Nefropatía lúpica y embarazo

La coincidencia de lupus eritematoso sistémico (LES) con embarazo es relativamente frecuente puesto que es la enfermedad autoinmune que con más frecuencia complica la gestación. En la actualidad, las posibilidades de una paciente con LES de llevar a tér-

mino con éxito un embarazo son altas, siempre y cuando se planifique adecuadamente el momento de la gestación (remisión desde por lo menos seis meses antes de la concepción) y se monitoricen adecuadamente los indicadores de actividad lúpica y el curso del embarazo por un equipo de profesionales que ha de incluir a obstetras, internistas y neonatólogos.

El gran riesgo, desde el punto de vista renal, para las gestantes con LES es el empeoramiento de una nefropatía lúpica preexistente; sin embargo, la mayoría de estas pacientes suelen presentar un curso benigno si la enfermedad estaba en remisión en el momento de la concepción y no existían hipertensión o compromiso grave de la función renal previamente a la gestación. Otro posible riesgo para la gestante con LES es la posibilidad de afectación renal durante un brote de la enfermedad. En la mayoría de casos, la afectación renal en el curso de un brote es transitoria; sin embargo, algunas mujeres presentan una alteración permanente de la función renal tras un brote lúpico y, de hecho, la mayoría de muertes maternas en gestantes con LES son secundarias a enfermedades renales.

Se consideran factores predictores independientes de malos resultados perinatales la proteinuria, la hipertensión y la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Por otro lado son factores predictores de buen resultado materno el buen control previo y durante la gestación de la afectación renal. En un estudio caso control no se han encontrado diferencias entre pacientes con nefropatía lúpica embarazadas y no embarazadas en cuanto a cambios de la función renal o la aparición de brotes renales.

Uno de los mayores retos clínicos en el embarazo de la paciente con LES es el diagnóstico diferencial entre el brote lúpico con afectación renal y la preeclampsia. Esta diferenciación es esencial para adoptar decisiones terapéuticas y puede tener que ser realizada hasta en el 25% de gestaciones. Aunque existe controversia al respecto, parece que el diagnóstico diferencial debe basarse en los niveles circulantes de componentes del complemento. Se ha descrito que una disminución del C3, C4 y CH50 es más característica del brote lúpico que de la preeclampsia. Sin embargo, en algunos casos de hipertensión inducida por el embarazo puede observarse una disminución de los niveles C4, lo que puede dificultar la distinción haciendo ne-

cesaria, una prueba terapéutica con corticoides, o una biopsia renal.

Infeción urinaria-bacteriuria asintomática y pielonefritis

Una de las complicaciones infecciosas más frecuentes, cuya incidencia aumenta durante la gestación, son las infecciones urinarias. Los cambios en el pH local, en la concentración de IgA secretada en el flujo vaginal, el estasis de las vías urinarias y las alteraciones anatómicas favorecen que la colonización periuretral por *Escherichia coli* y otras enterobacterias sea superior en duración y en número de gérmenes que en las mujeres no gestantes, lo cual facilita la posibilidad de inóculo en las vías urinarias. Además, una vez se ha producido el inóculo de gérmenes, la bacteriuria, que en muchas mujeres no embarazadas es transitoria, se convierte en continua hasta el final de la gestación.

Bacteriuria asintomática

La bacteriuria asintomática se define como la presencia de más de 100.000 UFC/ml en un urocultivo en ausencia de sintomatología. Su frecuencia durante el embarazo varía entre el 2 y el 11%. La gran mayoría de estas bacteriurias preexistían ya antes del embarazo y el porcentaje de las adquiridas se sitúa alrededor del 1-3,5%. El riesgo de adquirir una bacteriuria asintomática en el transcurso del embarazo aumenta progresivamente desde un 0,8% en la semana 12 hasta un 1,9% al final del tercer trimestre. En la mujer no embarazada la bacteriuria asintomática desaparece espontáneamente y sin ninguna consecuencia. Sin embargo, los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación a partir de la semana 12-14, promueven que una simple colonización que preexistía ya antes del embarazo progrese a bacteriuria persistente y ésta a una infección del tracto urinario superior (55). De esta forma, de un 20 a un 40% de mujeres con bacteriuria asintomática desarrollarán pielonefritis en el segundo o, más frecuentemente, el tercer trimestre.

La bacteriuria asintomática debe ser estudiada en todas las gestantes y el momento ideal es la semana 14-16. El *screening* y tratamiento de la bacteriuria al inicio de la gestación reducen en un 70-90% los casos de pielonefritis gravídica. La correcta aplicación de un programa de *screening* requiere un seguimiento

de las mujeres con bacteriuria que hayan sido tratadas, ya que una parte de las bacteriurias tratadas, hasta el 10-20%, no se erradican después de un primer tratamiento o recurren más adelante tras una buena respuesta inicial.

Los gérmenes causantes de infecciones urinarias en la gestación son los mismos en la bacteriuria asintomática y en pielonefritis. Los gérmenes más frecuentes son los gramnegativos con una predominancia de *Escherichia coli* que constituye el 60-80% de los casos en todas las series publicadas. Cuando nos hallamos ante una bacteriuria asintomática a *Streptococcus agalactiae* la necesidad de efectuar un tratamiento durante la gestación es controvertido, y probablemente indica una importante colonización de este germen en la vagina y, por tanto, estas pacientes deberán ser tratadas profilácticamente durante el parto para prevenir la sepsis neonatal.

Los antibióticos de elección para el tratamiento de la bacteriuria asintomática por evitar resistencias y por su inocuidad son: amoxicilina-clavulámico, cefalosporinas de 1ª o 2ª generación, nitrofurantoína o fosfomicina. El tratamiento vía oral clásico son siete días, pero la utilización de pautas cortas de 2-3 días o en el caso de fosfomicina en una única dosis de 3 g suele ofrecer resultados muy parecidos, siempre que sea accesible repetir un cultivo en pocos días para verificar la efectividad del tratamiento. En una reciente revisión de la Cochrane sobre tratamiento en monodosis para la bacteriuria asintomática en la gestación comparado a tratamiento corto de 4-7 días, no halla diferencias significativas en cuanto a índices de curación, recurrencias o riesgo de pielonefritis, aunque el tamaño de las muestras de los estudios revisados era demasiado pequeño para conclusiones definitivas.

En caso de bacteriuria asintomática recurrente, una dosis diaria supresiva con una cefalosporina de primera o segunda generación como cefalexina o cefuroxima es efectiva para la prevención de la pielonefritis. Una evaluación urológica postparto sería conveniente en estas pacientes por la posibilidad de que presenten anomalías estructurales o litiasis renal.

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda complica un 1-3% de las gestaciones, según sea la prevalencia de bacteriuria asintomática. Como se ha dicho, la mayoría de pielonefritis aparecen a partir de la segunda mitad de

TABLA VI COMENTARIO A LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES RENALES NO DESCRITAS ESPECÍFICAMENTE EN ESTE CAPÍTULO Y SU EVOLUCIÓN EN EL EMBARAZO

<i>Enfermedad renal</i>	<i>Efecto del embarazo</i>
Glomerulonefritis crónica	Habitualmente sin evolución desfavorable, si no hay hipertensión
Esclerodermia	Si aparece durante la gestación, puede producir deterioro rápido. A veces, brotes posparto
Periarteritis nudosa	Mal pronóstico fetal, y materno incierto
Nefropatía de reflujo	Riesgo de empeoramiento de la hipertensión y de la función renal
Litiasis renal	Las infecciones son más frecuentes, pero la dilatación ureteral y el estasis de la vía urinaria no afectan la evolución de la enfermedad ni en general la gestación
Riñones poliquísticos	Si, al empezar el embarazo, la función renal es aceptable y no hay hipertensión, no suele haber problemas. Transmisión hereditaria dominante al 50% de la descendencia. Actualmente, es posible hacer diagnóstico prenatal
Riñón único y pélvico	Se asocia con otras malformaciones urogenitales. Raramente es origen de distocia mecánica

Modificado de Davison J (9).

gestación aunque un 9% de los casos se presentan en el primer trimestre. Entre el 70 y 80% de los casos van precedidas de bacteriuria asintomática. Si bien un diagnóstico y tratamiento precoces suelen conducir a una rápida mejoría del cuadro, la morbilidad asociada a pielonefritis es importante. Además de su propia gravedad, es la causa más frecuente de *shock* séptico en la gestante y de síndrome de distrés respiratorio del adulto durante la gestación, y es un factor de riesgo de anemia materna, prematuridad y bajo peso.

El diagnóstico de pielonefritis aguda no suele ofrecer dificultad cuando el cuadro se ha establecido, aunque a veces aparecen cuadros larvados sin fiebre que tardan unos días en manifestarse claramente. El hemograma muestra generalmente una fórmula leucocitaria séptica, aunque esto puede no ser así en fases iniciales del cuadro. El sedimento de orina es por definición patológica, aunque un sedimento normal no excluye totalmente el diagnóstico de pielonefritis. El urinocultivo es positivo en más del 90% de los casos, y el 15-20% de pielonefritis cursan con bacteriemia.

No existe evidencia sobre la superioridad de una pauta antibiótica respecto a eficacia, tolerancia y seguridad para el feto. Las dos pautas más utilizadas y recomendables de entrada son ampicilina y gentamicina o ceftriaxona vía parenteral, que son antibióticos de amplio espectro, activos especialmente frente a gérmenes gram-negativos. Esta última pauta parece ser

la más indicada durante la gestación aunque no cubriría a *Enterococo* (que sí queda cubierto con la primera) pero la posibilidad de aislar a este germen como causante de pielonefritis es baja. Se recomienda que cada centro disponga de una información específica sobre la sensibilidad de los gérmenes en su medio para poder utilizar los antibióticos con mayor actividad. El tratamiento por vía parenteral se debe continuar hasta que la paciente permanece afebril, lo que suele ocurrir a las 24-48 horas de tratamiento siempre y cuando la hidratación haya sido adecuada y el antibiótico se iniciara de forma precoz. Sin embargo, si la fiebre persiste después de un tratamiento antibiótico adecuado, se debe descartar una anomalía estructural o anatómica, de momento con una ecografía. Conviene hacer un urocultivo de comprobación a las 2-3 semanas de terminar el tratamiento antibiótico, y repetirlo en el trimestre siguiente.

En toda paciente que ha presentado una infección urinaria durante la gestación, incluso una cistitis, debería practicarse otro urinocultivo en los primeros días postparto. Esto es especialmente importante en la gestante que ha presentado un episodio de pielonefritis ya que tiene un riesgo elevado de presentar otra, y el puerperio inmediato es un período de especial riesgo.

Otras enfermedades

Dada la imposibilidad de describir en este texto la evolución de las distintas nefropatías durante el em-

barazo y su efecto sobre el mismo, antes de terminar resumimos en una tabla las principales enfermedades renales o generales con afectación renal no tratadas de forma específica con un comentario breve sobre su evolución en el embarazo (Tabla VI).

BIBLIOGRAFÍA

- Davison JM, Lindheimer MD. Changings in renal haemodynamics and kidney weight during pregnancy in the unanaesthetized rat. *J Physiology* 1980;**301**:129-136.
- Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 1980;**18**:192-206.
- Hayslett JP. Interaction of renal disease and pregnancy. *Kidney Int* 1984;**25**:579-87.
- Alexopoulos E, Bili H, Tampakoudis P, et al. Outcome of pregnancy in women with glomerular diseases. *Ren Fail* 1996;**18**:121-9.
- Chen HH, Lin HC, Yeh JC. Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;**80**(10):888-93.
- Lindheimer MD and Davison JM. Chronic Renal Disease. En: Gleicher N, Buttino L, Elkayan U, Evans MI, Gallbraith R, Gall S, Sibai BM (eds). *Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy*. 3rd ed. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut. 1998; págs 1070-1078.
- Jungers P, Houillier P, Forget D, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995;**346**:1122-4.
- Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;**335**:226-32.
- Cararach V, Carmona F, Monleón FJ, Andreu J. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;**100**:122-125.
- Hou S. Pregnancy in dialysis patients: where do we go from here? *Sem Dial* 2003;**16**(5):376-8.
- Cararach V, Almirall J, Heredia L, Usa T. Hemodiálisis y gestación con feto vivo. *Clin Invest Gin Obst* 1988;**15**(3):119-123.
- Redrow M, Cherem L, Elliot J. Dialysis in the management of pregnancy patients with renal insufficiency. *Medicine* 1988;**67**:199-208.
- Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;**29**(4):227-33.
- Davison JM. Pregnancy in renal allograft recipients: Prognosis and management. *Clinical Obstet Gynecol* 1987;**1**:1027-1045.
- Bar J, Chen R, Schoenfeld A, Orvieto R, Yahav J, Ben-Rafael Z, Hod M. Pregnancy outcome in patients with insulin dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy treated with ACE inhibitors before pregnancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;**12**(5): 659-65.
- Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, Parving HH. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetología* 2002;**45** (1):36-41.
- Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med* 2000;**9**(1): 62-5.
- Van Winter JT, Ogburn PL, Ramin KD, Evans MP, Velosa JA. Pregnancy after pancreatic-renal transplantation because of diabetes. *Mayo Clin Proc* 1997;**72**:1044-7.
- Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Jordan ML, Flohr J, Marcos A, Fung JJ. Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. *Transplantation* 2004;**77**:897-902.
- Gimovsky ML, Montoro M. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;**34**:35-50.

21. Carmona F, Font J, Cervera R, et al. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;**83**(2):137-42.
22. Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus nephropaty. *Obstet Gynecol Surv* 2004;**59**(11):754-5.
23. Buyon JP, Cronstein BN, Morris M. Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *Am J Med* 1986;**81**: 194-200.
24. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;**105** (1):18-23.
25. Gratacós E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;**169**: 1390-1392.
26. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.

Alteraciones hematológicas y de la coagulación

J. Bellart

INTRODUCCIÓN

La gestación se asocia a cambios adaptativos profundos en el organismo materno. Estos cambios se producen a nivel anatómico, fisiológico y bioquímico, se inician de forma precoz después de la fecundación, y progresan durante todo el embarazo. El conocimiento de estos cambios es básico para poder valorar y tratar los procesos patológicos que pueden afectar a la mujer durante la gestación.

Los componentes sanguíneos también están afectados por estas modificaciones. El volumen sanguíneo aumenta hasta las 32-34 semanas de gestación, para estabilizarse más tarde. Este incremento se ha cifrado por término medio entre 25-45%. El volumen sanguíneo se incrementa a causa del volumen plasmático y el volumen de hematíes, que es de un 18-30%; no obstante, el volumen plasmático aumenta más en proporción.

Como ya se ha comentado, la masa eritrocitaria total sufre un aumento, que es secundario a un aumento de la producción, demostrable por la presencia de una hiperplasia moderada de los precursores eritrocitarios en la médula ósea y por el aumento de eritropoyetina. Asimismo, a causa del aumento del volumen plasmático, en sangre periférica se observa una disminución de la hemoglobina, los hematíes y del hematocrito. A pesar de esto, la concentración de hemoglobina considerada normal durante la gestación ha de ser superior a 11 g/dl. La disminución del valor del hematocrito hace que durante la gestación la viscosidad de la sangre sea menor.

Para que tenga lugar el aumento de la masa eritrocitaria son necesarias cantidades importantes de

hierro (500 mg). A pesar de que durante la gestación existe un incremento en la absorción intestinal de hierro, la cantidad absorbida de la dieta, junto con la movilizada de los depósitos, es habitualmente insuficiente para hacer frente a las demandas impuestas por el embarazo, y el suplemento de hierro es recomendable sobretodo en la segunda mitad de la gestación.

La velocidad de sedimentación globular está aumentada durante la gestación pudiendo aumentar a cifras superiores a 50 mm en la primera hora.

El número de leucocitos está aumentado. Los valores normales oscilan entre 5.000 y 12.000 m/mm^3 , pudiendo llegar a 15.000 mm^3 . El incremento observado es debido, fundamentalmente, a los neutrófilos, aunque el recuento diferencial no difiere del observado fuera de la gestación, debiéndose considerar como patológico el incremento de formas inmaduras.

Por otra parte, las funciones de adherencia y quimiotaxis de los leucocitos están disminuidas, hecho que podía justificar un incremento de la susceptibilidad de las gestantes a determinadas infecciones.

El efecto del embarazo sobre los factores de la coagulación puede detectarse desde el segundo mes de gestación (Tablas I y II). El embarazo induce normalmente incrementos apreciables en la concentración de los factores I (fibrinógeno), VII, VIII, IX y X. Otros factores plasmáticos (V y XI) y las plaquetas no sufren cambios remarcables. El factor XIII disminuye progresivamente de forma significativa. Los niveles de plasminógeno están considerablemente aumentados, a pesar de que la actividad plasmínica está disminuida en comparación a la mujer no gestante. Por

TABLA I MODIFICACIONES DE LOS PARÁMETROS DE LA COAGULACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN RESPECTO A LA MUJER NO GESTANTE

<i>Parámetro</i>	<i>1^{er} trimestre</i>	<i>2^o trimestre</i>	<i>3^{er} trimestre</i>
Número de plaquetas	=	=	=/↑
Volumen plaquetario	=	=	=
β-tromboglobulina	=	=	↑
Factor 4 plaquetar	=	=	↑
Fibrinógeno	=/↑	↑	↑↑
Factor II	=	=	=/↑
Factor V	=	=/↑	=/↑
Factor VII	=	↑	↑↑
Factor VIII	=/↑	↑	↑↑
Factor IX	=	=	↑
Factor X	=	=	=/↑
Factor XI	=	=/↓	=/↓
Factor XII	=	=/↑	↑
Factor XIII	=	=/↓	↓
Precalicroína	=	=/↑	↑
Zimógeno de alto peso molecular (HMWK)	=	=/↑	↑
Antitrombina III	=	=	=/↓
Proteína C	=	=	=/↑
Proteína S	=	↓	↓↓
α ₁ -antitripsina	=/↑	↑	↑↑
α ₂ -macroglobulina	=	=	=/↑
Fibrinopéptido A	=	=/↑	↑

TABLA II MODIFICACIONES DE LOS PARÁMETROS DE LA FIBRINÓLISIS DURANTE LA GESTACIÓN RESPECTO A LA MUJER NO GESTANTE

<i>Parámetro</i>	<i>1^{er} trimestre</i>	<i>2^o trimestre</i>	<i>3^{er} trimestre</i>
Actividad fibrinolítica	=/↓	↓	↓↓
Plasminógeno	=	↑	↑
t-PA funcional	=	=/↓	↓
t-PA antigénico	=	=	=/↑
Uroquinasa antigénica	=	=/↑	↑
PAI -1	=	↑	↑↑
PAI -2	↑	↑↑	↑↑↑
α ₂ -antiplasmina	=	=	=/↑
PDF	=	=	=/↑

último, los dos inhibidores principales de la coagulación, la antitrombina y la proteína C no presentan variaciones durante la gestación, mientras que la proteína S presenta un descenso significativo desde el inicio del embarazo.

Los trastornos hemorrágicos y trombóticos continúan siendo una de las principales causas de morbi-

mortalidad materna. En Catalunya, las alteraciones de la coagulación, ya sea por hemorragia o por trombosis, son la causa primaria de muerte materna en casi una tercera parte de los casos observados. Asimismo, en un porcentaje no despreciable de casos, los estados patológicos que condicionan la muerte tienen en su base patogenética alteraciones de la co-

agulación que probablemente contribuyan al fatal desenlace.

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia en el embarazo es frecuente y se diagnostica en, aproximadamente, el 7% de los embarazos. Típicamente se define como un número de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$. La causa más común de trombocitopenia durante el embarazo es la trombocitopenia gestacional, en la que los niveles de plaquetas se mantienen superiores a $70.000/\text{mm}^3$. Las pacientes afectas, generalmente, están asintomáticas y no tienen antecedentes de trombocitopenia previa al embarazo. Los niveles de plaquetas suelen volver a los niveles normales algunas semanas después del parto. La trombocitopenia gestacional puede ser el resultado del consumo de plaquetas y puede estar asociada a anticuerpos antiplaquetarios. La trombocitopenia gestacional es difícil de diferenciar de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI).

Púrpura trombocitopenia inmune

La PTI aguda es una enfermedad que ocurre en niños y tiene poca relación con las mujeres embarazadas ya que se resuelve espontáneamente. La PTI crónica puede aparecer en la segunda o tercera década de la vida, afectando a las mujeres 3 veces más que a los hombres. Esta patología se caracteriza por la destrucción de las plaquetas mediada por anticuerpos. Los anticuerpos antiplaquetarios (inmunoglobulina G) atacan las glucoproteínas de las membranas plaquetarias y condicionan la destrucción plaquetar por el sistema retículo-endotelial (bazo), sin que pueda ser compensada por la médula ósea. La PTI se asocia a trombocitopenia persistente ($< 100.000/\text{mm}^3$), megacariocitos normales o aumentados en el aspirado medular, exclusión de otras patologías asociadas a la trombocitopenia y ausencia de esplenomegalia. Las pacientes refieren historia de equimosis y petequias o epistaxis y sangrado gingival previos al embarazo.

A pesar de que el empeoramiento de la enfermedad no es frecuente en el embarazo, cuando ello ocurre, la madre tiene un alto riesgo de complicaciones por hemorragia en el momento del parto. Las terapias encaminadas a mejorar el número de plaquetas en la madre antes del parto incluyen inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y esteroides. La paciente puede necesitar transfusión de plaquetas durante el parto si el número de

plaquetas está por debajo de $20.000/\text{mm}^3$. caso de parto vaginal o de $50.000/\text{mm}^3$ en caso de cesárea. La esplenectomía está reservada exclusivamente a los casos severos que no responden al tratamiento médico.

Existe alguna controversia sobre el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) en neonatos nacidos de madres con PTI. A pesar que entre el 12 y el 15% de los recién nacidos de madres con PTI presentan un número de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$, el riesgo de HIC es inferior al 1% en estudios recientes.

Trombocitopenia aloimmune neonatal

A diferencia de la PTI, la trombocitopenia aloimmune neonatal supone un riesgo elevado para el recién nacido. Aparece en 1 de cada 1.000 nacidos vivos y frecuentemente no es predecible cuando ocurre en los primeros embarazos. Su presentación se produce en situaciones de embarazo y parto normales. Las manifestaciones clínicas en el neonato son las petequias generalizadas, equimosis, hemorragias viscerales, incremento del sangrado en el momento de la circuncisión o venipuntura, o, en los casos más graves, HIC. La HIC puede suceder intraútero (25% de los casos). Al igual que en la isoimmunización Rh, la trombocitopenia aloimmune neonatal es el resultado de la aloimmunización materna contra los antígenos placentarios del feto. El antígeno afectado más severamente es el antígeno-1a humano, el cual ha sido descrito en aproximadamente el 50% de los casos en personas de raza blanca. Existe un elevado riesgo de recurrencia de trombocitopenia aloimmune neonatal, y tiende a empeorar con las siguientes gestaciones de forma similar a la isoimmunización Rh.

El parto por cesárea es el de elección en recién nacidos con niveles de plaquetas inferiores a $50.000/\text{mm}^3$ para reducir el riesgo de HIC secundaria al trauma durante el parto.

DEFECTOS DE LA COAGULACIÓN

Enfermedad de von Willebrand

Es la enfermedad hemorrágica hereditaria más común, con una prevalencia del 0,8-1,3%. Esta alteración es secundaria a una disminución o defecto en la porción von Willebrand del complejo del factor VIII, el cual juega un papel significativo en la agregación plaquetar. El tipo I, que se hereda de forma autosómica

dominante, es el subtipo más frecuente (> 70% de los casos). Las pacientes pueden presentar menorragia, equimosis, sangrado gingival, y epistaxis o sangrado anormal tras una lesión o trauma. Los hallazgos en el laboratorio de las pacientes con tipo I, típicamente muestran una prolongación del tiempo de sangría con disminución de la agregación plaquetar, disminución del factor von Willebrand (vWF), disminución del factor VIII:C y, en ocasiones, una prolongación del tiempo de tromboplastina. También se puede asociar una trombocitopenia leve. En pacientes con tipo II, se hallan cantidades normales de factor que no funciona normalmente. El tipo III, que a diferencia de las dos anteriores tiene una herencia autosómica recesiva, es muy poco frecuente y se caracteriza por niveles muy bajos de vWF y tiende a mostrar un curso más severo.

Durante el embarazo, una paciente con enfermedad de tipo I puede tener una mejora en el tiempo de sangría secundario a un aumento del factor VIII:C, a pesar de que estos efectos beneficiosos sólo pueden observarse después del primer trimestre. Así, las pacientes tienen el mayor riesgo de problemas hemorrágicos al principio del embarazo y en el puerperio. En estudios desarrollados en el Reino Unido, el 33% de las pacientes tuvo hemorragias durante el primer trimestre y un porcentaje de abortos espontáneos del 21%, proporción no muy distinta a la de la población sana. En cambio, las pacientes presentaban un mayor requerimiento de transfusiones post-aborto, hemorragia persistente y un aumento en la necesidad de repetir legrados uterinos. Se recomienda determinar el factor VIII:C y tiempo de sangría en las pacientes en el primer y tercer trimestre de la gestación. Históricamente se ha recomendado la administración de crioprecipitado cuando los niveles del factor se hallan por debajo del 80% del valor de referencia.

La administración de derivados sanguíneos procedentes de muchos donantes (crioprecipitados) puede comportar un riesgo de infección, por ello para elevar los niveles de factor vWF se utiliza el acetato de desmopresina, que debe administrarse 48 horas antes del parto. Este tratamiento es sólo efectivo en las pacientes afectas del tipo I. En caso de un parto vaginal sin complicaciones, una mujer con enfermedad leve puede no requerir estas medidas. Se recomienda evitar la anestesia epidural y espinal en todas las pacientes, excepto las de grado leve. En caso de parto por cesá-

rea, generalmente se recomienda la administración de 15 a 20 U de crioprecipitado. Las pacientes tienen un alto riesgo de hemorragia post-parto, por lo que se recomienda control de los niveles de VIII:C. Dado que el tipo I es autosómico dominante (aunque con una penetrancia variable), se recomienda evitar los electrodos fetales durante el parto y la evaluación del neonato antes de la circuncisión.

Hemofilia A

Esta es una alteración ligada al cromosoma X de tipo recesivo. La enfermedad se caracteriza por una disminución del factor VIII:C. Las mujeres homocigóticas son muy escasas y requieren plasma fresco congelado o crioprecipitado en el momento del parto para prevenir hemorragias post-parto. Desde el punto de vista obstétrico adquiere importancia el recién nacido. El riesgo de afectación es del 50% en los fetos varones, mientras que el 50% de las hijas serán portadoras. Las muestras de vellosidades coriónicas puede ayudar a determinar si el feto está en riesgo determinando el sexo fetal y proveyendo tejido para análisis del DNA.

Hemofilia B

Es una alteración ligada al cromosoma X de tipo recesivo. Los pacientes muestran una deficiencia de factor IX y cursa, típicamente, sin manifestaciones clínicas. El diagnóstico prenatal se limita a la determinación del sexo fetal.

COAGULOPATÍAS OBSTÉTRICAS

Este término engloba un grupo de cuadros hemorrágicos graves que tienen lugar durante la gestación, parto o puerperio. Todos estos cuadros tienen un mecanismo fisiopatológico común: la coagulación intravascular diseminada (CID). Los procesos obstétricos asociados a CID se muestran en la tabla III.

En la CID se produce una activación intravascular de la coagulación que conduce a un consumo de los factores de la coagulación y las plaquetas que se depositan en la microcirculación. Simultáneamente a este proceso se produce una hiperfibrinólisis secundaria. Clínicamente estas alteraciones se manifiestan por grados variables de hemorragia, lesiones isquémicas de diferentes órganos y hemólisis microangiopática.

TABLA III PROCESOS OBSTÉTRICOS ASOCIADOS A COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Desprendimiento prematuro de placenta
Embolia de líquido amniótico
Muerte fetal intrauterina
Aborto séptico
Preeclampsia-eclampsia

Desprendimiento prematuro de placenta

El desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI) es la causa más frecuente de CID en la paciente obstétrica, observándose alteraciones de la coagulación en el 25% de estas pacientes.

La depleción de factores de la coagulación, en especial del fibrinógeno y de plaquetas, asociado a una hiperfibrinólisis secundaria, son los responsables de la tendencia hemorrágica en el DPPNI. Se ha demostrado una buena correlación entre niveles de PDF y hemorragia postparto. Existen evidencias que sugieren que niveles elevados de PDFs condicionan una atonía uterina refractaria a la acción de la oxitocina, por lo que diferentes autores han propuesto la utilización de fármacos antifibrinolíticos en el tratamiento de la hemorragia postparto en el DPPNI; sin embargo, dado el carácter potencialmente peligroso de estos fármacos, son necesarios más estudios para recomendar su utilización.

La vía de finalización del parto dependerá principalmente de la viabilidad fetal y de las condiciones fetales. Debe tomarse como premisa que el parto por vía vaginal es preferible a la cesárea debido al menor estrés que comporta para el sistema hemostático.

Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico (ELA) es probablemente la patología obstétrica más grave que existe. La mortalidad materna es muy elevada, alrededor del 80-85%.

La ELA se produce por el paso de líquido amniótico junto a otros componentes (células de descamación, vérnix, etc.) a la circulación materna, y produce una destrucción mecánica de la circulación pulmonar que condiciona una insuficiencia respiratoria y un cor-pulmonale agudo con insuficiencia cardíaca y dilatación ventricular derecha. La disminución del lle-

nado del ventrículo izquierdo comporta el desarrollo de un *shock* cardiogénico. Si la paciente se recupera de este cuadro, en el período de 0,5 a 3 horas desarrollará una coagulopatía grave.

La existencia del intervalo libre entre el inicio del cuadro y el inicio de la alteración de la coagulación ha llevado a plantear la posibilidad una profilaxis de la CID. Dada la rareza del cuadro no es posible afirmar la efectividad de la profilaxis con heparina, a pesar de que en algún caso aislado se ha probado con éxito la administración de una dosis única intravenosa de 3.000-5.000 U de heparina.

De otra parte, dado el predominio de la fibrinólisis en este cuadro, el uso de fármacos antifibrinolíticos estaría indicado cuando no se tuviese una respuesta adecuada a la terapéutica de sustitución de los factores deplecionados.

Muerte fetal intrauterina

Las alteraciones de la coagulación secundarias a la muerte fetal intrauterina (MFI) son en la actualidad poco frecuentes a causa de la mejora en el control de la gestación y el consiguiente diagnóstico precoz de la muerte fetal, así como de la mejora en los métodos de evacuación uterina.

La coagulopatía de MFI es crónica y se instaura de forma gradual. Las alteraciones analíticas que sugieren una CID aparecen a las 3-4 semanas de la muerte fetal. La aparición de la CID no está relacionada con la causa que condiciona la muerte del feto.

El cuadro hematológico se caracteriza por una disminución predominante del fibrinógeno, aunque también se ha observado una disminución del factor VII y de plaquetas asociada a un incremento de los PDF.

El tratamiento de elección de la MFI es evidentemente la evacuación del contenido uterino. A pesar de esto, antes de la evacuación es necesario normalizar los parámetros de la coagulación. La administración de heparina a dosis de 5.000-10.000 U dos veces al día es efectiva en la mayoría de casos, y se observa con este tratamiento una recuperación completa de los niveles de fibrinógeno.

Aborto séptico

A pesar de que las pacientes con aborto séptico pueden presentar alteraciones de la coagulación, la CID asociada a infección intrauterina se presenta de forma

TABLA IV CAUSAS DE TROMBOFILIA ADQUIRIDA Y HEREDITARIA Y RIESGO FETAL

<i>Proceso</i>	<i>Tipo de herencia</i>	<i>Riesgo fetal</i>
Síndrome antifosfolípídico	Ninguna	Alto
Resistencia a la proteína C activada	Autosómica dominante	Bajo-Moderado
Déficit antitrombina III	Autosómica dominante	Moderado-Alto
Déficit proteína C	Autosómica dominante	Moderado-Alto
Déficit proteína S	Autosómica dominante	Moderado-Alto
Mutación gen protrombina	Autosómica dominante	Desconocido
Hiperhomocisteinemia	Autosómica recesiva	Bajo-Moderado

predominante cuando la lesión se generaliza y se desencadena un *shock séptico*. Los bacilos gram negativos, y en especial *E. coli*, son los principales causantes del *shock séptico*. La endotoxina interacciona con las células endoteliales, las plaquetas y el sistema del complemento, liberándose finalmente histamina, quinina y serotonina. Estos fenómenos son también responsables del inicio de la CID. Además de la lesión directa del endotelio, la hipotensión, la hipoxia y la acidosis típica del *shock* suponen un factor asociado de lesión endotelial y, consecuentemente, ayudarán a perpetuar la activación de la coagulación por la vía intrínseca.

El tratamiento del *shock séptico* pasa siempre por el tratamiento de la infección, que consistirá en la eliminación del foco séptico (legrado, histerectomía) junto a la administración de antibióticos. Simultáneamente, será preciso corregir las alteraciones hemodinámicas ya que son en parte responsables del mantenimiento de la CID.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

La prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) se ha cifrado en un 0,13 por 1.000 antes del parto y en 0,61 por 1.000 en el postparto. Si no se realiza un diagnóstico y tratamiento adecuados, una de cada cuatro TVP se complicará con embolia pulmonar (EP), con una mortalidad del 15%. En cambio, con un tratamiento anticoagulante adecuado, menos del 5% presentarán una EP, y se reducirá la mortalidad a menos del 1%.

De lo expuesto se desprende la necesidad de detectar las pacientes con alto de riesgo de sufrir un tromboembolismo, realizar un diagnóstico precoz

de la TVP e instaurar rápidamente una terapia adecuada.

Factores de riesgo de tromboembolismo durante el embarazo

- Factores de riesgo clínicos: los factores de riesgo descritos en la población general como la obesidad, el síndrome nefrótico, la edad materna superior a 35 años o antecedentes de TVP o EP, también son aplicables al embarazo. Además, existen una serie de factores estrictamente gestacionales, como el parto por cesárea, alta paridad y endometritis postparto.
- Trombophilia adquirida y hereditaria: a causa de los cambios protrombóticos inducidos por el embarazo, las gestantes con alteraciones trombofílicas, ya sean adquiridas o hereditarias, presentan un elevado riesgo de tromboembolismo. Estos trastornos se han asociado a malos resultados obstétricos ya que se observa un incremento de la incidencia de preeclampsia, DPPNI, retraso de crecimiento intrauterino y muerte fetal antes del parto. En la tabla IV se presentan los trastornos adquiridos y hereditarios más frecuentes y el riesgo fetal que comportan.

BIBLIOGRAFÍA

- Aznar J, Estelles A, Gilabert J. Modificaciones de la hemostasia durante la gestación, parto y puerperio. En: Gilabert J, Galbis M, Aznar J, Monleon J (eds). *Clínica ginecológica: Alteraciones de la hemostasia en obstetricia*. Barcelona: Salvat ed.; p. 90.
- Bellart J, Gilabert R, Miralles RM, Monasterio J, Cabero L. Endothelial cell markers and fibrinopeptide A

- to d-dimer ratio as a measure of coagulation and fibrinolysis balance in normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1998;**46**:17-21.
3. Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Borrell M, Miralles RM, Cabero L. Levels of coagulation inhibitors and TAT complexes in normal pregnancy. *Med Sci Res* 1997; **25**:699-702.
 4. Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Borrell M, Miralles RM, Cabero L. Fibrinolysis changes in normal pregnancy. *J Perinat Med* 1997;**25**:368-372.
 5. Bellart J, Cabero L. Alteraciones de la coagulación en Obstetricia. Hemorragia aguda. En: Cabero L, Cararach V (eds). *Curas intensivas en perinatología*. Editorial MCR. Barcelona, 1993. p. 37-54.
 6. Bellart J, Cabero L, Gilabert R, Saceda R, Fontcuberta J, Monasterio J, Miralles R. Cambios hemostáticos en la gestación normal. *Prog Obst Gin* 1998;**41**: 329-338.
 7. Girling J, De Swiet M. Thromboembolism in pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;**8**:458.
 8. Girling J, De Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;**10**:135.
 9. Kramer WB, Weiner CP. Coagulation disorders in pregnancy. En: Reece EA, Hobbins JC (eds). *Medicine of the fetus and mother*. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1998. p. 1191.
 10. Lockwood CJ. Thromboembolic disorders of pregnancy. En: Reece EA, Hobbins JC (eds). *Medicine of the fetus and mother*. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1998. p. 1181.
 11. Wenstrom KD, Malee MP. Complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo. En: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth Tratado de obstetricia y ginecología*. McGraw-Hill Interamericana. Mexico DF. 1999. p. 343.
 12. Weiner CP. Disseminated intravascular coagulopathy associated with pregnancy. En: Clark SL, Cotton DB, Hankins GD, Phelam JP. *Critical care obstetrics*. Blackwell Scientific Publications. Boston. 1991. p. 180.

Infecciones perinatales

O. Coll

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Introducción y planteamiento

España es uno de los países europeos con mayor tasa de pacientes infectados por el VIH (≈ 150.000 , muchos de los cuales lo desconocen). El porcentaje de mujeres infectadas es inferior al de los hombres pero se incrementa de forma gradual. Al inicio de la epidemia la mayoría de las infecciones se producía por contagio parenteral, pero en los últimos años la principal vía de contagio es la sexual, con lo que el porcentaje de mujeres va a tender a igualar al de los hombres (Ministerio de Sanidad y Consumo).

En los últimos años, el tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART) en pacientes infectados por el VIH ha reducido de forma significativa la mortalidad y la progresión a SIDA (Palella, 1998; Mocroft, 1998). La calidad de vida de estos pacientes ha mejorado de forma considerable.

El uso de estos fármacos durante el embarazo se ha acompañado de una reducción muy importante de la transmisión madre-hijo en los países desarrollados (ECS, 2001; Schaffer, 2001; Brocklehurst, 2002). Gracias al tratamiento y a las medidas preventivas la tasa de transmisión madre-hijo es $< 2\%$ (CID, 2005) y en el momento actual el número de infecciones neonatales reportado es muy bajo (CDC, 2003; ECS, 2003). Estos avances motivan que las pacientes ya no retrasen su deseo gestacional, y así el número de mujeres infectadas que han dado a luz en los últimos años ha aumentado (ECS, 2005).

Por las características de la epidemia, la mayoría de los infectados están en edad reproductiva. Además, la gran mayoría de las infecciones en niños se ha producido por transmisión vertical. Por estos dos motivos, esta infección tiene un especial impacto en Obstetricia.

Las repercusiones de la infección empiezan previamente al embarazo. Se sospecha que la infección produce una subfertilidad por las alteraciones metabólicas y a su vez las tasa obtenidas por fecundación *in vitro* en las parejas con mujeres infectadas son inferiores a las obtenidas en la población general de características similares (Coll, 2006). La mejora de la situación inmunológica parece mejorar los resultados.

En ausencia de medidas de prevención de la transmisión madre-hijo la tasa de infección neonatal es del 15-45%. En mujeres no tratadas, el riesgo de transmisión se asocia al estado de salud materna, a factores obstétricos y a la prematuridad. Existe una correlación muy buena entre la carga viral y el riesgo de transmisión madre-hijo. Por debajo de 400-1.000 copas/ml, el riesgo es muy bajo pero se han reportado casos de transmisión por debajo de este dintel (Cooper, 2002).

En algunas cohortes, los CD4 y el estadio clínico han demostrado una asociación incluso controlando por la carga viral.

Los únicos factores obstétricos asociados de forma consistente al riesgo de infección son el tipo de parto y el tiempo de rotura de membranas. Aunque no exista evidencia demostrada de que los procedimientos invasivos intraparto incrementen el riesgo de infección fetal en la era HAART, aunque sí en la era pre-HA-

ART (Mandelbrot, 1996; Tess, 1998; Shapiro, 1999), también deben ser evitados (microtomos fetales, instrumentaciones, etc.) por el riesgo teórico de infección yatrogénica.

El parto prematuro (< 34 semanas) se ha asociado también a un mayor riesgo de transmisión, aunque esta asociación no se demuestre en la era HAART (ECS, 2005).

En el momento actual se conoce bien la evolución de la enfermedad durante el embarazo y en mujeres asintomáticas, la gestación no agrava la infección VIH (Weisser, 1998; Saada, 2000).

El punto de mayor interés clínico y de investigación es la evaluación del impacto de la infección sobre la salud del paciente infectado y la toxicidad asociada a los antirretrovirales (ARV). Los datos disponibles son insuficientes para establecer conclusiones definitivas. El manejo de la infección en la gestante debe realizarse evaluando de forma cuidadosa el balance entre las necesidades maternas, el riesgo de transmisión madre-hijo y la toxicidad de los ARV.

Los datos disponibles respecto al riesgo de teratogeneidad son tranquilizadores. Tanto del registro americano prospectivo (*Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report*, 2004) como los datos del estudio colaborativo europeo (Patel, 2005) no hallan un incremento del riesgo de malformaciones en los hijos expuestos intraútero a los ARV independientemente del trimestre de exposición.

El problema actual más importante es por toxicidad. Su uso se asocia a toxicidad mitocondrial que puede manifestarse en forma de toxicidad hepática, cutánea, cardíaca y neurológica entre otros. Estas complicaciones se asocian esencialmente al uso de inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos (ITIN) y aparecen principalmente durante las primeras semanas de la introducción de pautas que contienen nevirapina. También se han descrito problemas muy graves como acidosis láctica con muerte materna en pautas combinadas que contenían didanosina y estavudina, diabetes gestacional en pautas con inhibidores de la proteasas y preeclampsia, síndrome de HELLP y muerte fetal (Suy, 2006).

La mayoría de los fármacos pasan la barrera placentaria y también se han descrito alteraciones de la función mitocondrial en el niño expuesto intraútero (Blanche, 1999). Estas alteraciones que se manifiestan en forma de clínica neurológica y cardíaca, según al-

gunos estudios son relativamente frecuentes y según otros son excepcionales. La anemia neonatal asociada al uso de zidovudina es muy frecuente. Estos datos reafirman la importancia del seguimiento a largo plazo de los niños expuestos intraútero a estos fármacos.

Algunos fármacos sí que han demostrado ser o tener un potencial teratogénico en humanos y no deben ser usados durante la gestación, como son el efavirenz, la delavirdina y la zalcitabina.

La paciente infectada por el VIH debe recibir los estándares de asistencia de la mujer no infectada. En caso de presentar un cribado de cromosomopatías positivo u otro marcador ecográfico de riesgo, después de una correcta información del riesgo beneficio del procedimiento, debe aceptarse la realización de una amniocentesis (no de una biopsia corial). Ésta debe realizarse con cobertura de HAART intentando una supresión viral, se debe evitar el paso transplacentario y debe ser realizada por personal experto. En caso de tratamiento no efectivo o ausencia de tratamiento se administrará ZDV intravenosa durante el procedimiento. La paciente debe recibir información completa sobre los riesgos y beneficios. Por tanto, la infección VIH no es una contraindicación formal a la realización de una amniocentesis, pero no se recomienda la práctica de una biopsia corial (Bucceri, 2001; Maiques, 2003; Coll, 2006).

Aunque en la era pre-HAART la preeclampsia en la mujer infectada era mucho menos frecuente que en la no infectada (Stratton, 1999), actualmente tanto la preeclampsia como la muerte fetal anteparto son más frecuentes en la gestante infectada que en la no infectada probablemente debido al uso de ARV y al tiempo de infección (Wimalasundera, 2002; 360, ECS, 2003; Suy, 2006)

Toda paciente infectada por el VIH, sobretodo si la infección y el tratamiento son de larga evolución, presentan un riesgo importante de complicaciones perinatales. Por este motivo, debe realizarse un seguimiento de la gestación como de alto riesgo materno y fetal (Tabla I).

Se permitirá el parto vaginal a las pacientes a término, en presentación cefálica, con carga viral < 1.000 c/ml, con buen cumplimiento y en las que se prevea un parto «rápido». En las demás, se realizará una cesárea. No deben indicarse finalizaciones electivas sobretodo en casos de RPM en malas condiciones obstétricas.

TABLA I SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE INFECTADA POR EL VIH

Monitorización de la infección por VIH y eficacia del tratamiento:

- Carga viral plasmática (CVP) y poblaciones linfocitarias
- La CVP es el principal parámetro para evaluar la eficacia del tratamiento

Monitorización toxicidad materna:

- Evaluación clínica: clínica cutánea, astenia, etc.
- Analítica hepática, ácido láctico, etc.

Despistaje preeclampsia:

- Control periódico TA, proteinuria 24 h

Monitorización fetal

- Descartar retraso del crecimiento y pérdida del bienestar fetal
-

- La cesárea electiva en ausencia de tratamiento o en pacientes con monoterapia reduce la transmisión.
- Para todo ello es necesaria la identificación precoz de la infección VIH en la gestante.
- El riesgo de toxicidad por ARV es sobretodo importante cuando se asocian estavudina y didanosina o cuando se introducen durante la gestación, sobretodo en pautas que contienen nevirapina especialmente en pacientes con CD4 > 350 células/mm³.
- La mayoría de los antirretrovirales no incrementan el riesgo de malformaciones incluso usados durante el 1º trimestre a excepción de efavirenz, y zalcitabina, que no deben ser usados en ningún momento.
- La lactancia materna debe ser siempre substituida por la lactancia artificial.

La lactancia materna en ausencia de tratamiento dobla el riesgo de transmisión madre-hijo, por lo que debe indicarse en todos los casos lactancia artificial. No se conoce el riesgo de infección neonatal por lactancia materna en pacientes tratadas con HAART y supresión viral, pero dada la eficacia de la supresión de la lactancia materna, no resulta ético ni realizable diseñar un estudio para verificar su potencial riesgo.

Todas las medidas preventivas de la transmisión madre-hijo del VIH requieren de la identificación de la mujer infectada. Dado que estas medidas son incluso eficaces en el momento del parto y posparto inmediato (aunque con eficacia decreciente), es esencial cribar a todas las gestantes durante el primer trimestre o en la primera visita. En caso de no disponer de un resultado por el motivo que fuere, es necesario realizar un test rápido en el momento del parto (Bulterys, 2004).

La adherencia y el cumplimiento de las pautas prescritas son esenciales para un correcto manejo de la infección VIH. En el caso de la gestación en el que existe un beneficio suplementario como es la prevención de la transmisión madre-hijo, éstas son todavía más importantes.

Puntos fuertes

Varias estrategias han demostrado ser efectivas en la prevención de la transmisión madre-hijo de la infección:

- El HAART reduce de forma muy significativa la transmisión ($\approx 1\%$).

Puntos débiles en la era HAART

- Procedimientos invasivos: se desconoce el riesgo de transmisión por biopsia corial o amniocentesis de 2º o 3º trimestre. La biopsia corial es un procedimiento que produce un mayor traumatismo en la barrera placentaria y por ello debe ser desaconsejada. En ciertas situaciones también estaría justificada la práctica de una amniocentesis de 3º trimestre para comprobación de madurez pulmonar o presencia de infección intraamniótica. Se desconoce si la realización de fórceps o *vacuum* incrementan el riesgo de transmisión vertical.
- Se desconoce la eficacia de las siguientes medidas preventivas de la transmisión vertical en la era HAART en la mujer correctamente tratada y con supresión viral confirmada:
 - Zidovudina intravenosa durante el trabajo de parto y oral al recién nacido.
 - Riesgo de infección fetal en caso de rotura prematura de membranas. En los casos de RPM entre las 24 y 28 semanas, es difícil establecer el riesgo beneficio de prolongar o no la gestación (riesgo infección vs riesgo prematuridad extrema).
 - Cesárea sistemática en los partos prematuros.
 - Lactancia artificial.

RUBÉOLA

Desde que Gregg describió en 1941 los efectos teratogénicos de la infección aguda por rubéola duran-

te el inicio del embarazo, esta infección siempre ha ocupado un papel relevante en Obstetricia. Afortunadamente, la introducción de la vacuna en el 1969 ha convertido esta infección en un problema poco importante en la Perinatología actual.

En los EE.UU., en 1996 sólo se reportaron 238 casos de infección por rubéola y 4 casos de rubéola congénita (CDC, 1997). En el Reino Unido (RU), desde la introducción de la vacuna triple, sólo se reporta una media de 3 casos de infección congénita al año (datos no publicados). En el RU en 1995, la incidencia de rubéola en mujeres susceptibles fue de 2/988 (Miller, 1997). En el mismo país entre 1976 y 1978 sobre las 966 gestantes que presentaron una infección por rubéola confirmada, 523 (54%) realizaron ILE, 36 (4%) tuvieron un aborto y 9 una muerte fetal anteparto (4 de los cuales con anomalías severas) y 5 niños murieron en el período neonatal (Miller, 1997).

La infección por virus salvaje da una inmunidad permanente pero la producida por el virus atenuado de la vacuna es menos inmunogénico y puede no ser efectiva durante toda la vida reproductiva de la mujer. Las campañas de vacunación masiva en la infancia o en la adolescencia han reducido los casos de infección aguda a mujeres con embarazos en edades avanzadas o sobre todo en mujeres inmigrantes procedentes de áreas sin política de vacunación sistemática. La importancia de la inmigración en los últimos años ha motivado la existencia de pequeños brotes de infección aguda y de rubéola congénita.

En la tabla II se detalla el riesgo de rubéola congénita según la edad gestacional en el momento de la infección.

Desde 1990, alrededor del 10% de los casos de rubéola congénita se han asociado a reinfecciones maternas y éstas sólo se diagnostican por cambios en los niveles de anticuerpos (Morgan-Capner, 2002). En un estudio que incluye 7 reinfecciones asintomáticas al inicio de la gestación, 7 mujeres llegaron al término y ningún recién nacido resultó infectado intraútero. La otra gestación fue una ILE y el estudio del material obtenido no mostró infección viral. En caso de reinfección sintomática (excepcional) el riesgo de afectación fetal parece importante pero no ha sido cuantificado (Morgan-Capner, 2002).

La infección aguda es asintomática en el 20-50% de los casos y en los demás produce clínica leve (rash maculopapular, fiebre, artralgias, linfadenopatías y

TABLA II RIESGO DE RUBÉOLA CONGÉNITA SEGÚN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN

<i>Edad gestacional</i>	<i>Riesgo estimado (%)</i>
≤ 8	85
9-12	52
> 20	Muy infrecuente

CDC, 1998.

conjuntivitis) muy poco específica, por lo que el diagnóstico debe ser siempre confirmado por serología. En caso de seroconversión o en ausencia de serología previa si existe un aumento significativo de los valores de IgG con IgM positivo suele ser confirmativo de infección. Por desgracia pueden presentarse títulos positivos IgM falsamente positivos en presencia de infecciones virales de otro tipo como el CMV, el parvovirus o el Ebstein-Barr.

En la rubéola congénita suelen asociarse las patologías siguientes: cataratas, glaucoma congénito, cardiopatía, sordera y retinopatía pigmentaria, púrpura, esplenomegalia, ictericia, microcefalia y retraso mental entre otras.

El diagnóstico neonatal se realiza mediante el aislamiento del virus o mediante la presencia de niveles de anticuerpos específicos anti-IgM o ante la persistencia de niveles altos de anticuerpos IgG a títulos altos cuando ya suelen desaparecer los anticuerpos pasivos de procedencia materna.

En caso de infección materna confirmada, debe ofrecerse el consejo adecuado a la gestante. En estos casos el cultivo de líquido amniótico no resulta fiable para distinguir el feto infectado. La experiencia en el estudio de la IgM por cordocentesis es insuficiente y no concluyente (Daffos, 1984).

La administración de IgG en mujeres expuestas a la infección no previene la infección ni la viremia (CDC, 1998).

La vacuna del virus atenuado RA27/3 produce inmunidad permanente o al menos de larga duración en el 95% de los pacientes vacunados. No existe evidencia de que el virus atenuado se transmita por vía respiratoria. Se recomienda la vacunación de todas las mujeres susceptibles al menos 3 meses antes de la gestación o en el postparto inmediato (la lactancia no contraindica la vacunación).

La vacunación durante la gestación está contraindicada por el riesgo de teratogenia del virus atenuado. Un estudio que incluye datos de vigilancia epidemiológica de los EE.UU., Reino Unido, Suecia y Alemania de 680 recién nacidos de gestantes vacunadas en un período de 3 meses de la gestación, ninguno de ellos presentó una rubéola congénita (MMWR, 2001).

Los CDC estiman que el riesgo de teratogenia por el virus atenuado es muy bajo (1,2%) (CDC, 1998). Los esfuerzos deben centrarse en la vacunación sistemática de las mujeres no inmunes postparto, y de las mujeres no vacunadas y en edad gestacional que por otro motivo consultan al sistema sanitario.

Puntos fuertes

- El objetivo principal del cribado de la rubéola durante la gestación es la identificación de mujeres susceptibles de ser infectadas en otros embarazos. La vacunación postparto protege de la infección y complicaciones futuras. El cribado es mucho menos útil para identificar las infecciones agudas en la gestación actual.
- Los resultados del cribado deben ser reportados como «inmune» o «susceptible», no como positivos o negativos.
- No existe tratamiento para prevenir o reducir el riesgo de transmisión madre-hijo durante el embarazo estudio.
- La susceptibilidad a la infección es superior en pacientes provenientes de países sin programa de vacunación.

PARVOVIRUS B19

El parvovirus B19 es un virus DNA y es el agente causante de la quinta enfermedad o eritema infeccioso. Se transmite esencialmente por vía respiratoria. El virus tiene una predilección específica sobre el sistema hematopoyético y resulta citotóxico para las células precursoras de los eritrocitos. La seroprevalencia se incrementa con la edad, siendo del 30 al 60% en la edad adulta (Sweet, 2002). Las infecciones se pueden producir tanto de forma epidémica como esporádica.

En 1984 se describió por primera vez al parvovirus B19 como causante de infección intraútero con hidrops de causa no inmune (Brown, 1984, Knott, 1984).

En los EE.UU. la prevalencia de la infección en gestantes es del 50-75% (Gillespie, 1990). La infección por este virus durante la gestación puede causar aborto (6,5%) (Levy, 1997), hidrops y muerte fetal intraútero (1%), pero la mayoría de los recién nacidos no presentan afectación alguna en ausencia de intervención (Odibo, 1998).

La inmadurez del sistema hematopoyético, la vida media más corta de los hematíes fetales y la rápida expansión de la sangre fetal hacen al feto más susceptible al impacto de la infección. El virus puede producir un anemia que lleva al fallo cardíaco y al hidrops fetal.

El hidrops fetal suele presentarse a las 4-6 semanas de la infección fetal (rango: 1-12 semanas). El virus no produce malformaciones congénitas pero puede causar lesiones o muerte por la anemia severa. Una característica de esta infección es que la anemia es transitoria. La infección por parvovirus B19 es causante del 5% de todos los hidrops no inmunes. Cuando el feto es anatómicamente normal, la incidencia sube entre el 25 y el 44% (Heinonen, 2000; Hall, 1994; Hernández-Andrade, 2004).

Inicialmente se sospechó que la tasa de transmisión madre-hijo y de afectación fetal era muy alta. Estudios prospectivos posteriores (incluyendo un estudio realizado en nuestro centro, Gratacos, 1995) sobre un total de 92 casos de seroconversión demostrada, se produjeron 66 casos (7%) de muerte fetal y 9 casos (1%) de hidrops (Sweet, 2002). Un estudio extenso muy reciente cuantifica el riesgo de muerte fetal (Enders, 2004). El riesgo de muerte en ausencia de hidrops es muy infrecuente. Globalmente se observó un 0,6% (6/960) de muertes intraútero. En todos los casos de muerte fetal, ésta tuvo lugar antes de las 20 semanas (64/579, 11% vs 0/439, 0%) y el 80% (51/64) de éstas tuvieron lugar en las primeras 4 semanas de la infección materna. En los casos con muerte fetal, cuando la infección se produjo antes de la semana 16, pocos casos presentaron hidrops (3/43), mientras que después de la 16 semana, el 42% (9/21) lo presentaron.

El riesgo global de hidrops fue del 3,9% (40/1018) con un máximo del 7,1% (23/322) cuando la infección materna se produjo entre la 13 y la 20 semana y la tasa fue inferior al 1% cuando fue posterior a las 32 semanas.

De los 23 fetos con hidrops severo, 10 no fueron transfundidos y ninguno sobrevivió, mientras que de los 13 transfundidos, sólo 2 murieron.

Un estudio muy reciente demostró que en los fetos con hidrops no inmune, la anemia se asocia con una circulación hiperdinámica que se manifiesta con un incremento de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media al igual que en el *hidrops* de origen inmune (Hernández-Andrade, 2004)

Ocasionalmente, el corazón puede estar afectado de forma directa por el virus, causando una cardiomegalia y fallo cardíaco (Marton, 2005; Lambot, 1999).

Dada la baja incidencia de la afectación fetal por el parvovirus B19, no se aconseja su cribado sistemático. En caso de exposición conocida, clínica cutánea compatible o brote epidémico en guarderías, etc., se realizará el estudio serológico (IgG y IgM). En caso de serología compatible con infección reciente se realizará un seguimiento ecográfico para descartar signos de anemia severa como el *hidrops*. En caso de hidrops fetal, se estudiará como posible etiología. Dado que el hidrops sólo aparece en las anemias muy severas, el seguimiento fetal debe realizarse mediante Doppler (velocidad máxima de la arteria cerebral media) con los criterios ya descritos en la anemia de causa inmune.

En general, la infección intraútero por parvovirus B19 es tratable. En caso de anemia grave por criterios de Doppler, se realizará cordocentesis para confirmar la presencia de anemia fetal y transfusión fetal en caso de necesidad.

Si la anemia fetal es diagnosticada y tratada precozmente mediante transfusión intraútero, el pronóstico es bueno. Los *hidrops* no inmunes causados por esta infección pueden tardar hasta 12 semanas en resolverse después de la transfusión.

BIBLIOGRAFÍA

VII

1. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 31 July 2004* (www.apregistry.com).
2. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;**354**:1084-9.
3. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000.

4. Bucceri A, Somigliana E, Vignali M. Early invasive diagnostic techniques during pregnancy in HIV-infected women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;**80**:82-3.
5. Bulterys M, Jamieson D, O'Sullivan M, Cohen M, Maupin R, Nesheim S, y cols. Mother-Infant Rapid Intervention At Delivery (MIRIAD) Study Group. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *JAMA* 2004;**292**:219-23.
6. Centers For Disease Control and Prevention. *HIV/AIDS surveillance report, 2002*. Atlanta, GA: Centers For Disease Control and Prevention, 2003.
7. Coll O, Suy A, Figueras F, Vernaev V, Martinez E, Mataro D, Durban M, Lonca M, Vidal R, Gatell JM. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006;**20**:121-3.
8. Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, Lonca M, Thorne C y cols. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: A new screening program for chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2006 (en prensa).
9. Cooper E, Charurat M, Mofenson L, Hanson I, Pitt J, Diaz C, y cols. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;**29**:484-94.
10. ECS. European collaborative study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986: European collaborative study. *AIDS* 2001;**5**:761-70.
11. ECS. European Collaborative Study. Pregnancy-related changes in the longer-term management of HIV-infected women in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;**10**(111):3-8
12. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. *HIV/AIDS Surveillance in Europe: midyear report 2003*. Paris: World Health Organization and United Nations AIDS Collaborating Centre, 2003. PNS. MSC.
13. ECS. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active

- ve antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:458-465.
14. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;**108**:137-41
 15. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL y cols. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:661-7.
 16. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, for the EuroSIDA Study Group. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV. *Lancet* 1998;**352**:1725-1730.
 17. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G, y cols. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Eng J Med* 1998;**338**:853-860.
 18. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML; European Collaborative Study. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;**40**:116-8.
 19. Saada M, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Del-fraissy J, Mayaux M y cols. Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts. *AIDS* 2000;**14**:2355-2360.
 20. Schaffer N. Combination prophylaxis for prevention of maternal-infant HIV transmission. *JAMA* 2001;**285**:2129-31.
 21. Shapiro D, Sperling R, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham B. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999;**94**:897-908.
 22. Stratton P, Tuomala R, Abboud R, Rodriguez E, Rich K, Pitt J, y cols. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;**20**:179-86.
 23. Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Laz-zari E, y cols. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;**20**:59-66.
 24. Tess B, Rodrigues L, Newell M, Dunn D, Lago T. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. *Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. AIDS* 1998;**12**:513-20.
 25. Weisser M, Rudin C, Battegay M, Pfluger D and Kully C. Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large swiss cohort studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1998;**17**:404-410.
 26. Wimalasundera R, Larbalestier N, Smith J, de Ruiter A, McG Thom S, Hughes AD, y cols. Pre-eclampsia, anti-retroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet* 2002;**360**:1152-4.

Rubéola

1. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella and Congenital Rubella Syndrome - United States, 1994-1997. *MMWR* 1997;**46**:16;350.
2. Centers for disease Control And Prevention. Measles, Mumps, and Rubella - Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998;**47**(RR-8);1-57.
3. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, Capella Pavlovsky M, Lebon P, Chartier M, y cols. Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet* 1984;**2**:1-3.
4. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock T. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;**2**:781-4.

5. Miller E, Waight P, Gay N, Ramsay M, Vurdien J, Morgan-Capner P, y cols. The epidemiology of rubella in England and Wales before and after the 1994 measles and rubella vaccination campaign: fourth joint report from the PHLS and the National Congenital Rubella Surveillance Programme. *Communicable Diseases Report* 1997;**7**:R26-32.
6. Morgan-Capner P, Crowcroft NS. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). On behalf of the PHLS joint working party of the advisory committees of virology and vaccines and immunisation. *Communicable Disease and Public Health/PHLS* 2002;**5**(1):59-71.
7. Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR—Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;**50**:1117.

Parvovirus B19

1. Brown T, Anand A, Ritchie L, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984;**2**:1033-1034.
2. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;**24**:513-8.
3. Gillespie S, Cartter M, Asch S, Rokos J, Gary G, Tsou C y cols. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990;**263**:2061-5.
4. Gratacos E, Torres PJ, Vidal J, Font J, Antolin E, Cararach V, Fortuny A. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in pregnancies complicated by parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn* 1995;**15**:1109-13.
5. Hall J. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;**71**:F4-F5.
6. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;**79**:15-18.
7. Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaidis KH. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**23**:442-5.
8. Knott P, Welply G, Anderson M. Serologically proved intrauterine infection with parvovirus. *Br Med J* 1984;**289**:1660.
9. Lambot M, Noel J, Peny M, Rodesh F, Haot J. Fetal parvovirus B19 infection associated with myocardial necrosis. *Prenat Diagn* 1999;**19**:389.
10. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay Z. Infection by parvovirus B 19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;**52**:254-259.
11. Marton T, Martin W, Whittle M. Hydrops fetalis and neonatal death from human parvovirus B19: an unusual complication. *Prenat Diagn* 2005;**25**:543-5.
12. Odibo A, Campbell W, Feldman D, y cols. Resolution of human parvovirus B19-induced nonimmune hydrops after intrauterine transfusion. *J Ultrasound Med* 1998;**17**:547-550.
13. Sweet R, Gibas R. *Perinatal Infections. Infectious Diseases of the Female Genital Tract*. 4ª Edición. EEUU. Philadelphia: Lippincott & Williams and Wilkins; 2002

Infecciones por bacterias y protozoos: pielonefritis, toxoplasmosis, paludismo

M.A. Sánchez

MALARIA Y GESTACIÓN

Introducción

La malaria es uno de los problemas de salud más importantes del mundo actual, no sólo por la elevada mortalidad en zonas endémicas sino por el aumento de casos fuera de estas zonas, debido a los amplios movimientos demográficos actuales (migración y turismo). Es frecuente encontrar en nuestros hospitales pacientes procedentes de zonas endémicas afectados de la enfermedad. El caso especial de la gestación, generalmente afecta a mujeres que llegan a nuestro país afectadas de la enfermedad en el curso de un embarazo ya iniciado, muchas veces sin tratamiento y sin control prenatal. Al ser una enfermedad de escasa frecuencia en nuestro ámbito, es importante conocer la fisiopatología, sus efectos durante la gestación y las distintas pautas de tratamiento.

La malaria en la gestación es frecuentemente infraestimada. Una mujer gestante tiene un mayor riesgo de malaria que una que no lo está, independientemente del escenario y, además, la malaria siempre supone una amenaza para la gestación. Una mujer gestante no inmune tiene un alto riesgo de malaria complicada y pérdida fetal. En las mujeres con inmunidad previa a la gestación se produce una pérdida de esta protección durante el embarazo, especialmente en la primera gestación, en la cual hay una apreciable mortalidad. Las gestantes con malaria tienen más riesgo de aborto, muerte intrauterina y parto pretérmino. Además, la anemia materna causada por la malaria influye en la mayor frecuencia de bajo peso al nacimiento

Etiología

La malaria es una infección causada por protozoos intracelulares del género *Plasmodium*. La enfermedad la transmiten las hembras del mosquito del género *Anopheles*. Hay muchas especies de plasmodios, pero los que afectan al hombre son cuatro: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* y *P. ovale*. El ciclo evolutivo del plasmodio comprende dos fases: una fase asexual que se realiza en el hombre y una fase sexual que se efectúa en el mosquito *Anopheles*.

Los parásitos son introducidos a través de la picadura del mosquito en la sangre en forma de esporozoito, alcanzan el hígado y penetran en las células hepáticas donde se dividen y producen miles de merozoitos. Después de unos 8 días los merozoitos son liberados a la sangre y penetran en los hematíes, es aquí donde se inicia la clínica de la enfermedad con la multiplicación asexual de los parásitos en los hematíes. En el hematíe, los parásitos crecen hasta convertirse en parásitos semiadultos y después se dividen en un número determinado de merozoitos jóvenes resultando en la destrucción del hematíe, con la liberación de parásitos jóvenes que invadirán otros hematíes.

Un pequeña proporción de parásitos asexuales se convierten en gametos que al ser sorbidos por el mosquito experimentarán la proliferación sexual dentro del mismo, originando gérmenes falciformes, esporozoitos que volverán al hombre en una nueva picadura.

El *P. falciparum* es más lesivo porque invade todos los hematíes, a diferencia del *P. vivax* y *P. ovale* que sólo invaden los hematíes inmaduros y el *P. malariae* que sólo invade los hematíes viejos.

Inmunidad

Los plasmodios determinan dos tipos de respuesta inmunitaria:

- Inmunidad completa con eliminación de la circulación y las vísceras con restitución de las lesiones.
- Semi-inmunidad con reducción progresiva de la parasitemia tras la fase aguda que se sigue de parasitemias bajas persistentes con escasa o nula sintomatología.

Existe además una protección natural que la presentan la mayoría de los habitantes de áreas endémicas. El *P. vivax* necesita el antígeno Duffy en la superficie eritrocitaria para su penetración y sólo lo posee el 20% de la población del Oeste africano. La hemoglobina S también protege porque el parásito tiene dificultad en dividirse dentro de un hematíe alterado.

La inmunidad adquirida en el período prenatal y el inicio del postparto es transitoria durante el primer año de vida. La inmunidad parcial homóloga que se va desarrollando tras las diferentes exposiciones al parásito es específica de especie y cepa, no existe inmunidad cruzada entre especies. Esta inmunidad parcial significa que el parásito estará presente de forma intermitente en la sangre periférica de estos sujetos semi-inmunes.

Los grupos de alto riesgo para la malaria cerebral potencialmente mortal son los niños, las primigrávidas y los inmigrantes de una zona no endémica a una región endémica, incluidos los turistas europeos. En las primigrávidas la infección es más frecuente y grave, cursando con parasitemias muy altas. En sucesivos embarazos se restablece la función esplénica y la infección se acompaña de menor número de complicaciones.

Clínica

Las manifestaciones varían desde las formas agudas al desarrollo de la forma crónica. La forma aguda ocurre en individuos no inmunes (viajeros, niños) y conlleva mayor morbimortalidad. Aparece un cuadro de fiebre y escalofríos con malestar general, cefalea y mialgias. Estos episodios de fiebre se suceden periódicamente según el tiempo que dura el ciclo asexual del *Plasmodium*. Entre los episodios el paciente está asintomático.

En la forma crónica no tratada, los episodios se van apaciguando después de varias semanas en el caso del *P. vivax*, *ovale* y *malariae*. Meses o años después, las

formas durmientes del parásito (hipnozoitos que se encuentran en los hepatocitos) pueden emerger e invadir el torrente sanguíneo, produciendo una recidiva.

En el caso del *P. falciparum*, mucho más lesivo, el 25% de los infectados fallece en los primeros 15 días si no se diagnostica y trata. El ritmo febril es diario con fiebre muy elevada con hepatoesplenomegalia, confusión mental y anemia hemolítica con ictericia.

Es característico del *P. falciparum* determinadas características clínicas severas:

- Paludismo cerebral con clínica de meningoencefalitis.
- Complicaciones hematológicas: anemia hemolítica, posible coagulación intravascular diseminada con plaquetopenia y aumento de los PDF.
- Hipoglucemia. Relacionado con los altos niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), o al tratamiento con quinina.
- Complicaciones pulmonares. Síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- Rotura esplénica. Generalmente postraumática. Más frecuente en el *P. vivax*.

Diagnóstico

La confirmación diagnóstica se obtiene por observación microscópica directa del plasmodio en una gota gruesa o una extensión sanguínea con tinción Giemsa. La gota gruesa permite detectar manchas de pigmento pero no detecta bajas parasitemias. La extensión permite el diagnóstico de la especie y cuantificar la parasitemia en porcentaje de hematíes parasitados.

Los métodos serológicos se utilizan en estudios epidemiológicos y para sustentar una sospecha en casos de parasitemia baja.

Paludismo y resultado perinatal

La zona más afectada de malaria en la gestación se sitúa en el África subsahariana, donde es una de las causas principales de morbimortalidad perinatal y materna.

La mayoría, aunque no significa todas, de las mujeres no gestantes en el África subsahariana son semi-inmunes al *P. falciparum*. Esto significa que son repetidamente infectadas y frecuentemente tendrán parásitos en su sangre, pero muchas de estas infecciones quedan asintomáticas o con clínica poco severa. Una persona puede tener varias picaduras de mosquito infectado en una noche y tener tres o más ataques clí-

nicos de malaria al año. Incluso en áreas de baja transmisión la mayoría de gestantes tendrán malaria al menos una vez en su gestación. La cuestión por lo tanto no es si la malaria complicará la gestación de mujeres en estas áreas, sino cuándo y cómo de severa. En Asia y Sudamérica se ve el patrón inverso; la intensidad de la transmisión es generalmente menor, por tanto, menor número de mujeres serán semi-inmunes antes de la gestación.

Así pues, el impacto del paludismo en el resultado perinatal dependerá de varios factores:

- Tipo de plasmodio. El *P. falciparum* provoca cuadros más graves.
- Paridad. Tras las diferentes gestaciones, los efectos deletéreos disminuyen.
- El estado inmune.

Estos tres factores generalmente, aunque no siempre, convergen en uno: el área geográfica de donde proviene la gestante. Existen dos áreas diferenciadas: de alta y baja transmisión.

La presentación clínica y las complicaciones son distintas según el área, por las diferencias en la inmunidad de las gestantes en las dos áreas. Esto es importante porque la presentación y curso de la malaria es muy diferente en gestantes semi-inmunes previamente y las que no lo son.

Las mujeres que viven en **áreas de alta transmisión** tienen mayor riesgo de sufrir paludismo durante su primer embarazo y de que éste conlleve un mayor riesgo de complicaciones, complicaciones que irán disminuyendo en los sucesivos embarazos. Las primigrávidas de áreas endémicas tienen mayor riesgo de malaria placentaria que las multigrávidas. Además ya hemos comentado que la inmunidad adquirida disminuye en la primera gestación. Son frecuentes las *crisis silenciosas* en estas áreas de alta transmisión, por ser la mayoría de gestantes semi-inmunes. En general, la repercusión en la gestación se refleja en una mayor prevalencia de recién nacidos de bajo peso, con mayor morbimortalidad neonatal. Esta reducción es más marcada en primíparas.

En **áreas de baja transmisión**, con la mayoría de mujeres no inmunes, es más frecuente la *malaria severa* con una mortalidad materna y neonatal inaceptablemente alta, con aumento del parto pretérmino y neonatos con retraso de crecimiento importante. El fenómeno de la malaria silenciosa es mucho menos frecuente.

De todas formas, asumir una inmunidad teórica en base al lugar donde vive o de dónde procede una mujer supone cometer errores fatales en el diagnóstico y manejo terapéutico.

Las manifestaciones clínicas de las gestantes son las mismas que las de cualquier persona, pero en cualquier caso comportará un aumento de la morbimortalidad maternofetal durante las crisis. La gravedad variará según el área. Las manifestaciones son más graves en la primera gestación y disminuyen a medida que aumenta el número de gestaciones, igual que en las zonas de alta transmisión.

La mayoría del efecto deletéreo de la malaria en la gestación es probablemente debido a la malaria placentaria. Esto es especialmente así en mujeres semi-inmunes antes de la gestación. Se encuentran a menudo parásitos en gran número secuestrados en la placenta incluso cuando no se halla ninguno en sangre periférica.

Aunque nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la malaria placentaria ha aumentado en los últimos años, y parece ser que el *P. falciparum* se une a unos ligandos específicos de la placenta, especialmente al condroitín sulfato A (CSA), los mecanismos por los que esto ocurre aún no están aclarados.

En parte como resultado del efecto de los parásitos secuestrados específicamente en la placenta, la malaria en la gestación se asocia con niños de bajo peso, contribuyendo así a la mortalidad infantil y perinatal incluso donde los episodios de malaria hayan sido exitosamente tratados. En los últimos años se han estudiado los efectos de la malaria en la placenta mediante Doppler, hallándose una asociación entre malaria placentaria y noth bilateral de las arterias uterinas, lo que soporta la evidencia epidemiológica de un impacto sustancial en la circulación uteroplacentaria.

Un área reciente de considerable interés es el efecto de la malaria placentaria en la probabilidad de transmisión de HIV de madre a hijo. La malaria conduce a una inflamación crónica de la placenta resultando en una elevación de la carga viral HIV en ambas sangres y la leche materna. Los tres medios aumentan teóricamente el riesgo de transmisión del HIV de madre a hijo, especialmente si la malaria ocurre en el período perinatal. Sin embargo, los estudios de investigación sobre esta relación tienen resultados contradictorios. La interacción entre HIV y malaria en la gestación en cualquier caso es en los dos sentidos, ya que las mu-

jer infectadas de HIV tienen más probabilidades de adquirir la malaria en la gestación.

El diagnóstico y manejo de la anemia en la mujer gestante que puede ser semi-inmune es a menudo difícil. La malaria placentaria puede producir una anemia importante, a veces sin parásitos en sangre periférica, pero no siempre es la única causa de la anemia, sobre todo en zonas en que las causas son multifactoriales. Por ello es importante dar tratamiento antimalárico a los casos de anemia severa en la gestación mientras continúa la búsqueda de otras causas. Por otra parte, el hallazgo de HIV, que por sí solo es una causa de anemia, no debe hacer retirar el tratamiento antimalárico sino utilizar fármacos altamente efectivos ya que el HIV disminuye la efectividad del tratamiento antimalárico.

La anemia materna es un proceso frecuente por sí solo es capaz de generar bajo peso al nacimiento, aunque no se sabe qué tiene más peso si la anemia o la acción directa del *Plasmodium* en esta reducción del peso al nacimiento.

El parto pretérmino suele estar asociado a malaria sintomática, sobre todo a malaria severa, típica de áreas de baja transmisión con inmunidad baja, sobre todo en las crisis que aparecen cercanas al término de la gestación.

Tratamiento

Profilaxis

Actualmente, y según las recomendaciones del CDC, es aconsejable posponer los viajes hasta después del parto; si esto no es posible debe administrarse profilaxis antimalárica y evitar las picaduras de mosquito mediante repelentes. La experiencia actual con cloroquina o mefloquina en la gestación es limitada, aunque parece segura su administración durante el primer trimestre. El tratamiento se inicia una semana antes del viaje hasta 4 semanas después de la vuelta, con un cumplimiento exhaustivo semanal. El tipo de antimalárico dependerá de la zona. En zonas con alto riesgo de paludismo de Sudamérica, África, India, Asia y el Pacífico sur se utiliza mefloquina 250 mg/semana, sobre la que no se ha demostrado riesgos para el feto. Si el desplazamiento es a zonas de riesgo de Méjico, Haití, República Dominicana, algunos países de América central, Oriente Medio y Europa oriental el antipalúdico es cloroquina 500 mg/semana o sulfato de hidrox-

cloroquina (400 mg/semana) que no tienen toxicidad fetal. La doxiciclina se contraindica en el embarazo.

Tratamiento de la malaria no severa en la gestación

Prescribir fármacos antimalaria en la gestación supone, como con otros fármacos, un equilibrio entre riesgo/beneficio. Sólo una cosa es cierta: la malaria en la gestación es peligrosa tanto para la madre como para el feto. La gestante con malaria por lo tanto debe ser tratada con un fármaco efectivo que aclare rápidamente los parásitos. Por otro lado, no parece existir evidencia sobre la existencia de efectos teratógenos en humanos con los fármacos antimalaria, aunque tampoco hay evidencia de su seguridad en la gestación. Por tanto nos encontramos con una común paradoja: por una parte, dar fármacos nuevos sería más efectivo porque no ha habido tiempo para resistencias, pero los pocos datos sobre su seguridad en la gestación hacen frenar su uso. El médico debe elegir el fármaco en base a tres factores: la severidad de la malaria, los patrones de resistencia a antimaláricos en el país en el que la mujer vive o donde la ha adquirido, y qué se conoce sobre la seguridad del fármaco en cuestión, en la gestación. Es obvio que cuanto más severa sea la malaria, más secundario será el posible efecto teratógeno del fármaco.

Es importante estar informado de los patrones de resistencia de los fármacos en las diferentes áreas. A grandes rasgos, el mundo se puede dividir en cuatro secciones para resumir la resistencia a los fármacos. Un extremo es el sudeste asiático en el que el *P. falciparum* es multiresistente, y usar cualquier fármaco en monoterapia tiene una alta probabilidad de fracaso. Se han de utilizar por tanto combinaciones de fármacos, especialmente combinaciones de una artemisina y otro fármaco tales como artesunato + mefloquina o artemether-lumefantrina (Coartem®). Alternativas incluyen quinina con otro fármaco, o atovaquona-proguanil (Malarone®). La seguridad de estos fármacos en la gestación es considerada baja. En el otro extremo está el oeste africano. Aquí la resistencia a la cloroquina es completa, pero la resistencia a otros fármacos es menos común, y dependiendo de los patrones de resistencia local la mayoría de los otros fármacos son opciones potenciales. El este de África queda entre estas dos zonas extremas. Hay una significativa resistencia sólo a un rango limitado de fármacos, pero está aumentando la resistencia a los fár-

macos que son fácilmente abordables y relativamente seguros en la gestación, incluyendo cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina. El problema para tratar la malaria en el Este y Sur de África es hallar drogas efectivas que las pacientes puedan permitirse. El resto del mundo, incluido sur de Asia y Sudamérica, tiene una resistencia intermedia a los fármacos similar al Este de África. La política de fármacos antimalaria en estas áreas se complica por el hecho de que una cantidad significativa de parásitos son *P. vivax*, el cual exhibe un patrón de sensibilidad a los fármacos diferente del *P. falciparum*.

Datos sobre la seguridad de fármacos individuales usados en el tratamiento de la mujer gestante con malaria son escasos. Para algunos grupos tales como CQ o quinina hay una experiencia extensa de uso de fármacos en la gestación, al menos en el segundo trimestre y tercero, pero son limitados los datos sistemáticos recogidos sobre seguridad y hay pocos datos toxicológicos. Para fármacos nuevos y especialmente el artemisinina, hay datos toxicológicos, pero poca experiencia con la mujer gestante.

Quinina

Es el fármaco más antiguo comúnmente usado para el tratamiento de la malaria. Parece seguro en la gestación, no hay evidencia de que cause daño directo en el feto. La quinina puede tener un efecto directo en el músculo liso y por lo tanto puede aumentar el riesgo de parto prematuro. La quinina aumenta la secreción de insulina; por tanto, puede condicionar hipoglucemia.

Cloroquina (CQ)

La CQ parece seguro en la gestación, pero la malaria por *P. falciparum* es muy resistente y por tanto, no es de elección para su uso en la mujer gestante, aunque continúa siendo útil en la malaria no *falciparum*.

Amodiaquina (AQ)

AQ es estructuralmente similar a la CQ. Tiene un perfil de seguridad menos seguro pero no hay evidencia actual de que sea particularmente arriesgado en la gestación. Actualmente, la OMS recomienda que sea uno de los fármacos a considerar en la gestación.

Sulfadoxina-pirimetamina (SP)

SP es un antifolato y como tal hemos de tener cuidado con su uso en la gestación, y en particular en la

gestación temprana. Ha sido usado como tratamiento intermitente preventivo en la gestación.

Artemether y artesunato

Es controvertido actualmente la seguridad de las artemisininas en la gestación. Aunque hay evidencia científica de teratogenicidad en modelos animales en la gestación temprana, no hay evidencia de problemas en humanos tras el seguimiento de miles de gestantes que lo han utilizado. La OMS, tras una revisión de toda la evidencia disponible, concluyó que si existía una clara indicación de que debía usarse, tales como la malaria adquirida en regiones con resistencia a fármacos alternativos como el Sudeste Asiático, era apropiado su uso en la gestación. Más cuidado ha de tenerse al prescribirlo en gestaciones donde hay buenas alternativas hasta que haya más evidencia de ensayos clínicos y estudios fase 4 que concluyan que es seguro.

Mefloquina

Aunque puede producir un aumento de riesgo de muerte intrauterina, ha sido extensamente usado para la profilaxis y tratamiento en la mujer en todos los estadios de la gestación sin evidencia convincente sobre teratogenicidad. La CDC la ha recomendado para la profilaxis en la gestante viajera durante muchos años sin consecuencias adversas para la dosis profiláctica.

Tratamiento de la malaria severa en la gestación

La malaria severa supone un riesgo importante tanto para la madre como para el feto. Los signos y síntomas de malaria severa son la clínica cerebral, insuficiencia renal, anemia severa, edema pulmonar, coagulación intravascular diseminada e ictericia.

La prioridad en el tratamiento de la malaria severa de cualquier tipo, y en particular en la gestación, es conseguir unos niveles adecuados de fármaco anti-malaria efectivo tan pronto como sea posible. Todo lo demás es secundario. Esto significa en la práctica realizar un tratamiento parenteral, idealmente por vía iv, y si no es posible, im. La elección es entre quinina/artesunato iv o quinina/artemether im. La quinina y las artemisininas son similares en eficacia, según los estudios en mujeres no gestantes. Si estamos en un lugar en que la resistencia es poco probable, plantear la artemisinina tiene la ventaja de que aclara más rápidamente

los parásitos, pero desconocemos su efecto en la gestación temprana. Si es una zona de resistencia parcial a la quinina (Sudeste Asiático) el riesgo-beneficio favorece el uso de artemisina. La malaria severa en la gestación debe ser tratada de la misma manera que una malaria severa en otro adulto.

Prevención de la malaria y tratamiento intermitente preventivo en la gestación

Los estudios han demostrado repetidamente que la profilaxis contra la malaria mejora el resultado neonatal en la mujer gestante que vive en regiones altamente endémicas. Reducir la probabilidad de que una gestante adquiera la malaria es esencial, y la principal herramienta para llevarlo a cabo en áreas endémicas ha sido el uso de redes tratadas con insecticidas. No hay evidencia actual que el uso de insecticidas en redes suponga cualquier riesgo para el feto.

El uso de las redes tratadas con insecticidas no anula el riesgo de desarrollar malaria en algún momento de la gestación. Y esto a menudo es clínicamente inaparente. Una nueva aproximación es realizar un tratamiento preventivo intermitente en la gestación. El único fármaco que ha sido valorado es sulfadiacina-pirimetamina administrado dos o tres veces a todas las gestantes en áreas altamente endémicas. Ello consigue reducir la anemia materna y aumentar el peso al nacimiento. Existen evidencias de que el efecto de este tratamiento es mayor en la primera gestación, posiblemente porque las primigrávidas son comparativamente más vulnerables a la malaria. El efecto se atenúa en aquellas co-infectadas con HIV. No está claro actualmente qué fármacos deben ser usados para tratamiento preventivo intermitente en áreas donde las tasas de resistencia al SP son altas, tales como la costa este de África, ya que el uso de fármacos con un perfil de seguridad no conocido hace ser muy cautos a los investigadores. Hace falta tiempo, para responder a esta cuestión.

Gestación y malaria no *falciparum*

La malaria no *falciparum* raramente mata pero puede ser causa de morbilidad significativa en la gestación. En la práctica la malaria *vivax* es la especie mayor conocida porque es muy común. En muchas partes del sur de Asia y sur de América donde constituye la mayoría de los episodios de malaria, la malaria *vivax* causará usualmente algún grado de anemia y si no se iden-

tifica y trata, ésta puede ser severa. Existe también un aumento del riesgo de aborto y muerte intrauterina durante los ataques de malaria *vivax*. El tratamiento agudo de la malaria no *falciparum* se realiza con cloroquina. Hay una cierta cantidad de resistencia del *P. vivax* a la CQ reportada desde Oceanía y Sudeste Asiático, y posiblemente India, pero no son niveles suficientes para aconsejar el cambio de política inicial.

El principal problema con el *P. vivax* y el *P. ovale* es que ellos instalan hipnozoitos en el hígado que se pueden volver activos muchas semanas o meses después de la infección inicial y causar recaída. Un ataque primario de *P. vivax* puede causar hasta 7 recaídas o más. Cada una de estas recaídas si ocurren durante la gestación serán una amenaza para la misma. Desafortunadamente, CQ y otros antimalarios usados para el tratamiento del ataque agudo tienen poco o ningún efecto en las formas hipnozoitos. Actualmente el único fármaco aconsejado para el tratamiento radical de las formas hipnozoitas es la primaquina. Este fármaco es sólo moderadamente efectivo, excepto a dosis altas, durante dos semanas de tratamiento y como no queda clara su seguridad en la gestación, la recomendación general es tratar a la mujer gestante con *P. vivax* u *P. ovale* con cloroquina semanal profiláctica hasta el parto. La primaquina sí se puede dar después de las primeras semanas de lactancia.

Hay evidencia de que hay mayores tasas de malaria neonatal después de un ataque de *P. vivax* comparado con la malaria por *P. falciparum* en la mujer gestante. En ambos casos, el riesgo de malaria es muy bajo (menor del 2%), incluso en niños cuyas madres tuvieron malaria cerca del parto. Debe ser considerado sin embargo, en cualquier recién nacido con fiebre, de una madre que tuvo malaria. Los parásitos no cruzan la placenta y la infección es sólo probablemente producida durante el parto.

TOXOPLASMOSIS Y GESTACIÓN

La toxoplasmosis es la zoonosis más frecuente en los humanos. Existe riesgo de transmisión vertical al feto durante la primoinfección en la gestación, la cual puede producir morbimortalidad significativa en el feto y recién nacido con posibles secuelas a largo plazo en niños y adultos.

El ciclo vital del toxoplasma es bien conocido. La multiplicación sexual del parásito ocurre en el gato

que es el huésped definitivo; los demás animales que parasita son huéspedes intermediarios, incluido el hombre. Cuando acaba el ciclo reproductivo en el intestino del gato, éste elimina ooquistes en sus heces, que contaminarán la tierra, frutas y verduras, y a través de su ingestión, los animales y los humanos se infectarán, formando quistes titulares. La ingestión de carne cruda con quistes es a su vez otra vía de infección para los humanos. El hombre puede también contaminarse por el contacto entre carne contaminada, alimentos o tierra con ooquistes, y la mucosa bucal.

Salvo casos de inmunodepresión, la transmisión vertical sólo se produce durante la primoinfección, durante la fase de parasitemia a través del paso placentario.

La infección materna es la mayoría de las veces subclínica o con sintomatología inespecífica, cursando como un cuadro pseudogripal. El riesgo de infección fetal es inversamente proporcional a las semanas de gestación, al revés que el riesgo de afectación del feto infectado que se relaciona directamente con el momento de la infección. En las infecciones durante el primer trimestre el riesgo de transmisión es bajo, pero el riesgo de lesiones graves para el feto infectado es alto.

El hecho de que la infección aguda materna sea subclínica la mayoría de las veces, hace que el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita sea difícil y se apoye, fundamentalmente, en las pruebas de laboratorio y en técnicas de imagen.

La seroprevalencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en la gestante y la incidencia de toxoplasmosis congénita, presentan grandes diferencias de unos países a otros, lo que condiciona las estrategias de prevención diferentes. En España, la prevalencia de marcadores serológicos de infección previa en la población de mujeres en edad fértil ha disminuido en los últimos años, encontrándose en torno al 25-35%, aunque existen diferencias según las distintas áreas geográficas (15-40%). No hay datos respecto a la incidencia de la toxoplasmosis congénita.

No hay dudas sobre la recomendación de medidas higiénicas y normas culinarias para prevenir la infección de la gestante no inmune, pero en cambio existen grandes controversias sobre la implantación de programas de prevención secundaria como medida de Salud Pública, en relación con el impacto sanitario de dichos programas y el coste derivado de los mismos. La

prevención secundaria se basa en el cribado serológico efectuado en la gestante. Países como Gran Bretaña, Dinamarca y Suecia tras estudiar las características de la población respecto a la enfermedad desestimaron su realización. Dinamarca, sin embargo, realiza una prevención terciaria mediante el análisis de muestras de talón obtenidas en papel secante de forma sistemática en todos los recién nacidos para el despistaje de metabolopatías. En EE.UU. no se ha implementado el cribado sistemático; en algunos Estados se realiza sólo una prevención terciaria.

Para prevenir la toxoplasmosis congénita, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC) recomienda la investigación de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* lo antes posible, para detectar a las mujeres susceptibles y recomendar las medidas de prevención primaria. Según la SEGO, el estudio de la toxoplasmosis es opcional, dejando a criterio de sus facultativos la realización de esta determinación. El argumento expuesto al respecto es la falta de consenso entre los miembros del grupo de trabajo. Incidiendo en el tema, esta Sociedad en un documento reciente, publicado en el año 2003 y realizado por el Grupo de Consenso sobre la Toxoplasmosis, ha definido más su postura sobre el cribado prenatal de esta infección y concluye diciendo que «en el estado actual de conocimientos, el cribado prenatal de la toxoplasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz».

Esta controversia se basa en la existencia de ventajas e inconvenientes, de la detección de gestantes susceptibles o inmunes.

DetECCIÓN DE GESTANTES SUSCEPTIBLES

Hay dos ventajas fundamentales:

- La identificación de gestantes susceptibles permite la recomendación de medidas higiénicas y hábitos culinarios que eviten la ingestión de ooquistes, para disminuir las primoinfecciones durante el embarazo. Se calcula que con estas medidas la incidencia de infección disminuye un 60%. Hay estudios que demuestran que el riesgo de seroconversión es 9 veces menor en las mujeres bien informadas sobre las medidas de prevención. Es la única forma de prevención.
- Por otro lado, los estudios seriados de las mujeres susceptibles durante el embarazo permiten la detección de la seroconversión, y ésta es la única ma-

nera de diagnosticar de forma segura una infección primaria.

DetECCIÓN DE GESTANTES SEROPOSITIVAS

Inconvenientes

- No existe un marcador serológico único que pueda diferenciar la infección aguda o reciente de la infección pasada. Además, muchas veces la combinación de varias pruebas tampoco permite establecer con seguridad el momento en que se ha producido la infección, si es que ésta se produjo en el transcurso del último año.
- La IgM específica puede detectarse desde seis meses hasta varios años después de la primoinfección. Aunque su negatividad descarta la infección en los seis meses previos, su valor predictivo positivo es bajo dada la baja incidencia de la enfermedad.
- La investigación de IgA (más específica que la IgM) como indicador de infección reciente, tampoco aclara la situación. Puede persistir durante un año después de producirse la infección y su ausencia no excluye ésta, debido a que en un 5-15% de los casos no se detecta nunca.
- La determinación de IgE como prueba complementaria para el diagnóstico de infección aguda, sólo se realiza en laboratorios especializados o de referencia.
- La recomendación de efectuar, a toda gestante con una IgM positiva, la determinación en paralelo de IgG en dos muestras obtenidas con 2-4 semanas de diferencia para valorar la cinética de los anticuerpos IgG, no es siempre posible. Muchas veces el seguimiento se realiza en centros distintos y además, debe tenerse en cuenta que sólo podrá observarse el incremento o el descenso del título de anticuerpos en aquellas gestantes en las que el control se haya realizado en la fase inicial de la infección, situación poco frecuente, por lo que el mantenimiento del título de IgG no descarta la infección durante ese embarazo.
- En los últimos años se ha utilizado el estudio de la avidéz de los anticuerpos IgG para diferenciar la infección primaria aguda de la respuesta IgM específica mantenida en el tiempo. La reacción se basa en investigar la avidéz o afinidad que tienen los anticuerpos IgG por su antígeno correspondiente. En la fase inicial de la infección (3-5 meses), la avidéz es

baja, mientras que en la infección crónica se produce la situación contraria. Hasta el momento es la mejor prueba disponible para documentar el tiempo de evolución de la infección y en una sola muestra, pero tampoco suministra resultados definitivos, dado que los anticuerpos de baja avidéz pueden persistir más de cinco meses e incluso un año después de haberse producido la infección. Asimismo, en una proporción considerable de sueros (aproximadamente, un 25%), los resultados de la avidéz de IgG son indeterminados y, por lo tanto, no son interpretables. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la prueba no está estandarizada y que su realización no excluye la investigación de IgM debido a que algunos estudios han demostrado que en más de un 16% de los casos, pueden existir simultáneamente baja avidéz de IgG e IgM negativa. Por lo tanto, como ya se ha mencionado, desde el punto de vista del diagnóstico serológico de la infección primaria por *T. gondii*, sólo la demostración de seroconversión en la gestante supone el diagnóstico definitivo.

- No existe ninguna determinación serológica en la embarazada que demuestre la infección fetal, para ello es necesario la obtención de una muestra de líquido amniótico o sangre fetal que sometemos a cultivo, técnicas moleculares o inoculación a ratón para detectar el parásito. No hay que olvidar el riesgo de pérdida fetal de cualquier procedimiento invasivo. En ocasiones los resultados no son concluyentes, además de la falta de estandarización de la técnica de PCR.
- No existe evidencia científica respecto a la efectividad del tratamiento farmacológico prenatal para disminuir la tasa de transmisión vertical. No obstante, sí parece influir en la reducción de la frecuencia y gravedad de las secuelas en el feto infectado.

Ventajas

En las personas inmunocompetentes, el diagnóstico de inmunidad nos confiere protección al feto, evitando determinaciones y dudas futuras.

Así pues, el grupo de trabajo sobre toxoplasmosis sí ratifica la recomendación de medidas de prevención primaria en gestantes no inmunes (Tabla I). Sin embargo, concluye que la prevención secundaria no cumple los requisitos necesarios para considerar un criba-

TABLA I PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA TOXOPLASMOSIS. RECOMENDACIONES PARA EVITAR LA INFECCIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Gatos

- Evitar contacto con gatos y con materiales contaminados con sus heces. Si no es posible, usar guantes

Carne

- No ingerir carne cruda o poco cocinada
- Utilizar guantes al manipular carne cruda o lavarse las manos después de hacerlo
- Evitar durante la manipulación de la carne cruda el contacto de las manos con la mucosa bucal o los ojos
- Mantener limpios los utensilios utilizados para preparar la carne

Vegetales

- Usar guantes siempre que halla contacto con la tierra (huerto, jardín, etc.)
- Lavar muy bien las frutas y verduras que se consuman crudas
- Utilizar guantes para manipular frutas y verduras o lavarse las manos después de hacerlo
- Evitar durante la manipulación de frutas y verduras el contacto de las manos con la mucosa bucal o los ojos

do útil y aplicable a la población, descritos desde hace décadas:

- ***El proceso que se pretende diagnosticar tiene que constituir un problema sanitario importante.*** Desconocemos la incidencia de toxoplasmosis congénita en nuestro país. No contamos con datos sobre la incidencia de primoinfección en la población gestante y son pocas las referencias en cuanto a la prevalencia de la infección en el embarazo.
- ***Debe conocerse correctamente la historia natural de la enfermedad.*** Existen datos sobre el riesgo de transmisión vertical de la infección en ausencia de tratamiento, pero se desconoce la evolución a largo plazo de la toxoplasmosis congénita subclínica, que es la forma en la que se presentan la mayoría de casos.
- ***Debe existir un estadio precoz detectable.*** La infección materna puede diagnosticarse antes de que se produzca la infección fetal. Se desconoce con qué periodicidad deberían realizarse las pruebas de cribado en las gestantes no inmunes para que el diagnóstico se pueda realizar en un estadio precoz de la enfermedad.

- ***Tiene que existir una prueba de detección eficaz de la enfermedad, aceptable para la población.***

La prueba de cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita es la determinación serológica del estado de inmunidad materna frente al toxoplasma, bien aceptada por la población. La sensibilidad y especificidad de las mismas está en relación con la incidencia de la enfermedad. El diagnóstico de las seroconversiones es sencillo, pero establecer la cronología de la infección cuando se ignora la situación inmunológica previa de la madre es mucho más difícil.

- ***Debe contarse con pruebas diagnósticas y tratamientos eficaces.*** La demostración de la presencia del parásito en líquido amniótico mediante técnicas de PCR, asociadas a cultivo o inoculación a ratón, son útiles para el diagnóstico de la infección fetal por toxoplasma, siempre que se realicen en laboratorios con experiencia.

No existe evidencia de la eficacia de los fármacos utilizados para la prevención y tratamiento prenatal de la toxoplasmosis congénita.

- ***El beneficio obtenido debe superar a los posibles daños que conlleve el cribado.*** Se ignora el impacto poblacional que pueden tener los programas de cribado prenatal de la toxoplasmosis, el número de casos que se pueden prevenir o el número de abortos de fetos sanos que pueden generar.
- ***El programa de cribado ha de ser coste-efectivo.*** Es imposible calcular la coste-efectividad del cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita en España porque incluso se ignora la incidencia de la enfermedad, pero tampoco se han realizado cálculos objetivos en los países en los que sí se ha determinado y realizan sistemáticamente prevención secundaria de esta infección

Otras posibilidades de prevención de la toxoplasmosis congénita

La prevención terciaria está todavía en evaluación. Su realización se basa en la detección de IgM anti-*Toxoplasma* en la sangre del talón del recién nacido que se obtiene sobre papel secante para el cribado sistemático de enfermedades metabólicas. La utilidad real de esta forma de prevención necesita más estudios para demostrar las ventajas e inconvenientes de su aplicación y establecer cuáles son las cifras de seroprevalencia en donde su realización puede ser más coste-

eficaz. Este cribado neonatal lleva consigo asumir que no es posible realizar el tratamiento *in utero* del feto infectado, ni saber el número de gestantes con primoinfección durante el embarazo. Algunos países que lo realizan han añadido la IgA neonatal, porque la presencia de IgM sólo se encuentra en un 50% de los niños infectados congénitamente.

De todas formas, aunque parece que el cribado sistemático de la gestante debe dejar de hacerse, falta tiempo todavía para que esta medida se generalice, por la fe tradicional que tienen en él tanto médicos como gestantes. Por tanto es importante, todavía, saber interpretar correctamente las pruebas serológicas que nos van a seguir llegando. Recordar que aunque la baja avididad de la IgG no distingue una reactivación de una IgM persistente, en el caso de la toxoplasmosis, como la reactivación no es teratógena salvo en casos de inmunosupresión, una baja avididad nos tranquiliza respecto a la ausencia de riesgo para el feto.

PIELONEFRITIS Y GESTACIÓN

Las infecciones urinarias representan la infección bacteriana más común en la mujer gestante y no gestante. Los cambios fisiológicos de la gestación aumentan la susceptibilidad de la mujer a la infección de orina. Los efectos de la gestación y el mecanismo de compresión del útero gestante dificultan el vaciamiento de la vejiga y conducen a un aumento del volumen residual de la vejiga y a un reflujo vesicoureteral. El acúmulo relativo de orina en los uréteres resulta en hidronefrosis. Además, los cambios relacionados con la gestación en la tasa de filtración glomerular, aumento de la concentración de glucosa urinaria y alcalinidad, facilitan el crecimiento bacteriano, sin olvidar que en la gestación ocurren alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológicos. Los signos y síntomas de infección urinaria varían según el tipo de infección. Según su localización podemos tener bacteriuria asintomática (ASB), cistitis y pielonefritis.

Hay dos hechos que justifican la atención especial a la bacteriuria durante la gestación: el primero es que el riesgo de que una bacteriuria asintomática progrese a pielonefritis es muy superior en la mujer embarazada que en la no embarazada, si bien la prevalencia de bacteriuria asintomática en estas dos poblaciones es muy similar; el segundo es que durante la gestación existe una clara relación entre infección

urinaria sintomática y parto prematuro. Ello, junto a la demostración de que el tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática disminuye significativamente el riesgo de bajo peso al nacer, hace que la bacteriuria en la mujer embarazada deba ser considerada un problema de salud pública y, por tanto, sea necesario diseñar estrategias para su manejo. Está recomendado el cribado de la bacteriuria asintomática en la gestación. Debe realizarse un cultivo de orina entre las 12 y 16 semanas de embarazo. Un tratamiento adecuado de un cultivo positivo en este momento conduce a un mayor número de semanas libre de bacterias en la gestación. El cultivo de orina detecta aproximadamente el 80% de casos de ASB. Globalmente, la desventaja del cultivo está en el retraso del resultado (24-48 horas) y el bajo rendimiento con alto coste en áreas de baja prevalencia. Modos alternativos de cribado, tales como la tira urinaria para cribar la piuria por la presencia de nitritos y la esterasa leucocitaria, tienen una sensibilidad que va del 50 al 92% y un valor predictivo negativo del 99,2%. Aunque los test de cribado rápido son menos caros y más rápidos que el cultivo de orina, están limitados por requerir altas concentraciones bacterianas (> 10 x 5 CFU/ml) para resultados positivos. A la luz de la opinión actual para tratar la ASB con mucho menor contaje bacteriano en la gestación, los tests rápidos serían inadecuados como método de cribado inicial; el urocultivo sigue siendo el test de cribado de elección.

Sin tratamiento, la bacteriuria asintomática progresa a pielonefritis en 20-40% de las mujeres gestantes, en contraste, la progresión a pielonefritis en mujer no gestante es sólo del 1-2%. Además, la incidencia de pielonefritis en la mujer gestante sin bacteriuria asintomática en una gestación temprana es menor del 1%. Con tratamiento apropiado en la gestación, la progresión a pielonefritis puede disminuir al 3%.

Los organismos causantes que se aíslan en la bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis son similares en la mujer gestante y no gestante. Las enterobacterias y bacilos gram negativos son los organismos más colonizados, incluyendo *E. coli*, el patógeno primario en 80-90% de las infecciones del tracto urinario iniciales y 70-80% de las infecciones recurrentes. Otros patógenos gram negativos incluyen *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Otros gérmenes son: *Pseudomonas aeruginosa* y organismos gram positivos, *Streptococcus agalactiae* y *Stafilococcus saph-*

rophyticus. La cepa más virulenta de *E. coli* posee toxinas y adhesinas, pili o fimbrias que permiten adherirse al urotelio. Esto protege a la bacteria del lavado urinario y permite la multiplicación bacteriana y la invasión del tejido renal. Serotipos O específicos de *E. coli* se han relacionado epidemiológicamente con la aparición de pielonefritis aguda, infección recurrente, cicatrices parenquimatosas y fallo renal. Fimbrias P, encontradas en cepas uropatógenas de *E. coli*, ayudan en la adherencia a la vagina y el epitelio renal y causan la infección del tracto urinario superior. Recientemente, las clases de adhesinas DR también han sido asociadas con pielonefritis en gestación, y una alta tasa de parto pretérmino en ratones.

Pielonefritis

La pielonefritis aguda complica 1-2% de todas las gestaciones. Asociado con morbilidad materna-fetal importante, es la forma más severa de infección del tracto urinario (UTI) y la indicación más común de hospitalización anteparto. Factores de riesgo para el desarrollo de pielonefritis incluyen aquellas con ASB y cistitis así como historia de pielonefritis, malformaciones del tracto urinario y cálculos. Las pacientes con riesgo aumentado deberían ser cribadas mensualmente con urocultivos. Debido al mecanismo de compresión mecánica del útero agrandado, la pielonefritis es más común durante la segunda mitad de la gestación; solo 4% ocurren en el primer trimestre, 67% en segundo y tercer trimestre y 27% en el período postparto. Generalmente, la pielonefritis afecta el riñón derecho más frecuentemente, secundario a la dextrorrotación del útero.

Diagnóstico de pielonefritis en la gestación

La pielonefritis presenta signos y síntomas predominantemente sistémicos. Estos incluyen fiebre, escalofríos, dolor lumbar, náuseas, vómitos y menos comúnmente, síntomas de cistitis, tales como disuria y aumento de la frecuencia miccional. Los síntomas más comunes de presentación son la fiebre y el dolor lumbar. El tratamiento es empírico y se inicia al inicio del diagnóstico clínico que se confirma con el urocultivo. Por el consenso IDSA, la pielonefritis se define como la identificación de al menos 10×4 CFU/mL de un solo uropatógeno en una muestra correctamente obtenida. Microscópicamente, el diagnóstico puede ser confirmado con la presencia de 1 o 2 bacterias por cam-

po en una muestra de orina obtenida por catéter, o 20 bacterias por campo en una muestra spun. Estos parámetros correlacionan con más de 10×5 CFU/mL de bacterias en el urocultivo.

Investigaciones de laboratorio adicionales incluyen un hemograma completo y evaluación bioquímica para la detección de hemicocalemia, elevación de creatinina, anemia, trombopenia y elevación de LDH debido a hemólisis mediada por endotoxinas. En más del 25% de los casos se observa insuficiencia renal transitoria con al menos 50% de disminución en el clearance de creatinina. La mayoría de anomalías se normalizan espontáneamente con el tratamiento de la enfermedad primaria. Aunque autolimitada, la anemia a menudo requiere varias semanas para resolverse. Se ha descrito la cicatriz renal como secuela a largo plazo de pielonefritis aguda en la gestación. La magnitud de la cicatriz renal puede estar relacionada con el proceso inflamatorio. Interleukina-6, un piógeno endógeno, se correlaciona con el nivel de respuesta inflamatoria del tracto urinario, mientras la interleukina-8, un quimioatrayente para neutrófilos, corresponde al grado de piuria y se relaciona con la cicatriz renal. El tratamiento antimicrobiano disminuye significativamente estos marcadores inflamatorios en 6 horas. La normalización se alcanza casi a las 24 horas, de ahí la importancia del diagnóstico rápido e instauración del tratamiento. Una de cada 3.000 mujeres que tienen pielonefritis en la gestación desarrolla fallo renal, y la gestación es una de las condiciones más comunes en que una pielonefritis aislada puede conducir a un fallo renal. El seguimiento a largo plazo de estas pacientes es esencial.

Aunque el hemocultivo se hace frecuentemente en la evaluación inicial, su utilidad en la valoración de la pielonefritis es limitada. Patógenos bacterianos que se aíslan del hemocultivo raramente difieren de los que se encuentran en el urocultivo. Es excepcional la necesidad de cambiar el tratamiento debido a la bacteriemia. El hemocultivo puede ayudar a guiar el tratamiento antimicrobiano cuando nos enfrentamos con una respuesta clínica inadecuada. Los hemocultivos han sido y son recomendados en casos complicados por sepsis, temperatura de al menos 39°C o síndrome de distrés respiratorio.

La ecografía renal de rutina es de beneficio clínico limitado y debe reservarse para mujeres que no responden al tratamiento inicial.

Los uropatógenos que se encuentran en la pielonefritis son similares a los encontrados en la ASB y la cistitis. *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus spp* aparecen menos frecuentemente, pero juegan un importante papel en casos de pielonefritis recurrente. Las bacterias gram positivas y anaerobios usualmente no ascienden al tracto urinario superior excepto en casos de instrumentación u obstrucción.

Tratamiento de la pielonefritis en la gestación

La mayoría de pacientes están inicialmente deshidratadas, por ello es importante su corrección intravenosa.

El tratamiento antimicrobiano inicial es empírico. Tratamiento antimicrobiano intravenoso, incluyendo regímenes de ampicilina más gentamicina, cefazolina y ceftriaxona, son igualmente eficaces. La terapia de primera línea a menudo incluye una cefalosporina de primera generación. Una pauta comúnmente usada es cefazolina, 1-2 g iv cada 6-8 h. La cefazolina posee el mismo espectro de actividad contra los organismos comunes causantes que las cefalosporina de amplio espectro y penicilinas y son más baratas. La monoterapia de ampicilina ha fallado por la alta incidencia de resistencia bacteriana, y por lo tanto, usualmente se usa en conjunción con gentamicina. Es necesario controlar los niveles séricos de aminoglicósidos para evitar la exacerbación de la insuficiencia renal que comúnmente acompaña a la pielonefritis. Otras opciones incluyen penicilinas de amplio espectro, tales como mezlocilina o piperacilina, y cefalosporinas de segunda o tercera generación.

Con un manejo apropiado antimicrobiano, el 75% de pacientes se vuelven asintomáticas y afebriles en 48 horas, mientras que el 95% estarán afebriles en 72 horas de tratamiento. El fallo de respuesta clínica después de 72 horas de tratamiento indica casi siempre un patógeno resistente, anomalía del tracto urinario o urolitiasis. En caso de una pobre respuesta, se debe añadir o sustituir un aminoglicósido y realizar una evaluación radiológica para descartar otras etiologías. La ecografía renal se usa a menudo pero es de valor limitado porque tiene una baja sensibilidad para la detección de cálculos durante la gestación. La pielografía iv no está contraindicada en la gestación si creemos que es necesaria. La RM también puede darnos información sobre una obstrucción de la vía urinaria de una forma segura.

El tratamiento hospitalario antimicrobiano parenteral se continúa hasta que la paciente lleva 48 horas sin fiebre, pasando después a tratamiento oral durante 2 semanas. Debe hacerse un urocultivo de control para asegurar la erradicación de la bacteria.

El manejo ambulatorio de la pielonefritis en la gestación ha sido propuesto con los beneficios de disminuir costes y aumentar la conveniencia del paciente. Wing and cols. describieron una serie de ensayos controlados randomizados que compararon el manejo hospitalario y ambulatorio de la pielonefritis en la gestación de menos de 24 semanas y más de 24 semanas. Las pacientes que eran randomizadas a tratamiento ambulatorio de menos de 24 semanas recibieron dos dosis de ceftriaxona, 1g im, mientras que las ingresadas recibieron cefazolina 1g cada 8 horas. Ellos concluyeron que en gestaciones de más de 24 semanas, el manejo ambulatorio de la pielonefritis tenía una utilidad limitada. Aunque hay estudios que demuestran la utilidad del manejo ambulatorio de la pielonefritis en la gestación, ellos recomiendan que la consideración de tratamiento ambulatorio se realice sobre gestantes adecuadamente seleccionadas para maximizar la eficacia y seguridad. Los criterios de selección deben incluir pacientes de menos de 24 semanas en el diagnóstico, sin evidencia de enfermedad comórbida (p. ej., diabetes). Además no deben existir signos o síntomas de sepsis, ni temperatura mayor de 38°C, enfermedad del tracto urinario superior recurrente, incapacidad para tolerar el tratamiento oral, o signos de parto pretérmino. Para candidatas apropiadas, una observación inicial de 24 horas es necesaria para confirmar el buen estado materno y fetal. Durante este tiempo, se inicia el tratamiento antimicrobiano, la hidratación y evaluación de laboratorio. Después del alta, el seguimiento ambulatorio ha de ser estricto, con instrucciones concretas para acudir a urgencias si aparecen signos de sepsis, insuficiencia respiratoria o parto pretérmino; 24 horas después del alta, el paciente debe ser evaluado para ver si hay respuesta clínica apropiada. Como con el tratamiento hospitalario, se ha de realizar un urocultivo 2 semanas después de finalizar el tratamiento adecuado.

Ya que el 20% de las recurrencias ocurren antes del parto, se plantea una terapia de supresión nocturna después de la curación documentada, para todas las mujeres con diagnóstico de pielonefritis en la gestación. La profilaxis continua con baja dosis de nitrofurantoina, 10 mg diario, reduce la recurrencia en 95%.

La terapia de supresión debe ser continuada hasta 4-6 semanas postparto. Además, se han de repetir los urocultivos mensualmente para cribado de la bacteriuria recurrente.

Complicaciones de la pielonefritis en la gestación

En un 15-20% de los casos se produce una bacteriemia; el patógeno más común es el *E. coli*. Las bacterias gram negativas poseen endotoxinas en su pared celular que producen una disminución de la resistencia vascular del endotelio, y hay cambios en el gasto cardiovascular. Cuando el componente activo de endotoxina – lípido A- es liberado a la circulación materna, precipita una respuesta en cascada de citokinas proinflamatorias, histamina y bradiquinina, que puede conducir a complicaciones más serias de shock séptico, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria y síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS).

La pielonefritis es la causa más común de shock séptico en la gestación. Estas pacientes requieren ingreso en UCI, reparación inmediata de fluidos y tratamiento antimicrobiano. En casos de hipotensión y oliguria puede ser necesario el uso de dopamina. El aumento de la permeabilidad de la membrana alveolo capilar mediado por la endotoxemia, puede resultar en un edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Aunque las pacientes generalmente responden bien al tratamiento con oxígeno, un empeoramiento de la disnea, taquipnea e hipoxemia pueden significar progresión a la condición altamente mórbida de ARDS. ARDS, definida como una enfermedad de inicio agudo con infiltrados bilaterales en la Rx tórax y hipoxemia sin evidencia de hipertensión pulmonar, puede complicar el 1-8% de los casos de pielonefritis en la gestación. El parto no disminuye la morbimortalidad materna o fetal y debe ser considerado caso por caso. Factores favorecedores de la aparición de un ARDS pueden ser el tratamiento tocolítico simpaticomiméticos y la excesiva hidratación intravenosa. Los tocolíticos predisponen al edema pulmonar a través de cambios cardiovasculares. Aunque todas las bacterias virulentas son una amenaza para los pulmones, la *Klebsiella pneumoniae*, un común patógeno pulmonar nosocomial y comunitario, conduce más frecuentemente a ARDS. La incidencia de parto pretérmino en pielonefritis se estima desde 6-50% dependiendo de la edad gestacional en la pre-

sentación y el uso de tratamiento antimicrobiano. Aunque las contracciones uterinas a menudo acompañan la pielonefritis, a menudo son pequeñas y sin cambios cervicales. Existe controversia en la literatura sobre la etiología de estas contracciones, la fiebre o la liberación de endotoxinas después del tratamiento antibiótico, y su relación con el parto pretérmino. El tratamiento antibiótico de la pielonefritis disminuye significativamente la frecuencia de contracciones sin asociación con fiebre; sin embargo, recientes modelos murinos de miometrio grávido demostraron un efecto directo de la liberación de endotoxinas con la contractilidad uterina. El efecto ocurre a través de la liberación de prostaglandinas endógenas; un influxo de los iones calcio; y en menor magnitud de la inhibición de la bomba de sodio. Modelos murinos similares muestran que a través de la respuesta inflamatoria mediada por endotoxinas la amplitud de las contracciones aumenta, sin efecto en su frecuencia. Debido a que el tratamiento de la enfermedad primaria a menudo mitiga las contracciones uterinas que se ven en la pielonefritis aguda, la tocolisis debe ser reservada para casos documentados con cambios cervicales.

Nuevas directrices

Los esfuerzos investigadores intentan mejorar la prevención, detección de factores de riesgo y eficacia del tratamientos en esta era del aumento de la resistencia multidrogas, nuevas aproximaciones que van directas a la prevención de infección están en marcha. Métodos para combatir la colonización *E. coli*, en particular, están bajo investigación; como resultado, están emergiendo vacunas directas contra el *E. coli*. Roberts y cols. describieron la eficacia de vacunación con *E. coli* purificado PapDG protein. Otras vacunas que están en desarrollo incluyen una formula parenteral contra el *E. coli* tipo I *fimbriae*, que se encuentra comúnmente en las UTI aisladas. Estas vacunas intentan mitigar y erradicar en el futuro la carga de la enfermedad y el coste social de la UTIs.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malaria in pregnancy. *BJOG* 2005;**112**:1189-1195.
2. White NJ. Antimalarial drug resistance. *J Clin Invest* 2004;**113**:1084-1092.

3. Menéndez C, Ordi J, Ismail MR. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Infect Dis* 2000;**181**(5):1740-45.
4. Duffy PE, Fried M. Plasmodium falciparum adhesion in the placenta. *Curr Opin Microbiol* 2003;**6**(4):371-76.
5. Muthusamy A, Achur RN, Bhavanandan VP, Fouda GG, Taylor DW, Gowda DC. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes adhere both in the intervillous space and on the villous surface of human placenta by binding to the sialylated chondroitin sulfate proteoglycan receptor. *Am J Pathol* 2004;**164**(6):2013-2025.
6. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Cin Perinatol* 2005;**32**:705-26.
7. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Seminar. *The Lancet* 2004;**363**(12):1965-76.
8. Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 2003;**67**:2131-38.
9. Hughes JM. Preventing congenital toxoplasmosis. CDC MMWR. March 31 2000/49(RR02):57-75.
10. Fabre E, Bartha JL, de Miguel JL, Rodríguez-Alarcón J, Dulín E, Farrán I, González A. Documento SEGO. Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. *Prog Obst Gynecol* 2003;**46**(7):319-32
11. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. *Tratamiento para la toxoplasmosis durante el embarazo* (Revisión Cochrane traducida). Traducida de The Cochrane Library, 2005.
12. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, Gilbert RE. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid, for the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT).
13. Mittal, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Cin Perinatol* 2005;**32**(3):49-64.
14. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2005;**39**(5):977.
15. Morgan KL, MCM Am J. Management of UTIs during pregnancy. *Matern Child Nurs* 2004;**29**(4):254-8
16. Williams DH, Schaeffer AJ. Current concepts in urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2004;**56**(1):15-31
17. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* 2002;**65**(2):241-8.
18. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;**28**(3):581-91.

Lupus eritematoso y gestación

M. Casellas

El LES es una enfermedad autoinmune cuya incidencia, en Estados Unidos, es de alrededor de una cada 2000 mujeres, siendo de dos a cuatro veces superior en personas hispanas y de raza negra. Se estima que, para una mujer blanca, la probabilidad de desarrollar LES a lo largo de su vida es de 1/700.

La enfermedad incide principalmente en el sexo femenino, con una ratio hombre:mujer de 1:7. La edad de aparición se sitúa entre los 15-50 años, con un pico máximo alrededor de la década de los 20.

La combinación de los datos citados, junto con el hecho de que la fertilidad no se halla comprometida en pacientes con LES, hace de la misma la enfermedad autoinmune más común en la gestación.

Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica, que puede afectar diferentes órganos y sistemas y que se caracteriza por discurrir a brotes con períodos de remisión y de actividad. Los territorios más comúnmente afectados son las articulaciones, piel, riñones, pulmones y sistema nervioso. La tabla I muestra la frecuencia de síntomas clínicos en pacientes con LES. Junto a los síntomas que afectan los territorios citados pueden asociarse otra semiología general como la fiebre, la pérdida de peso, las mialgias y la fatiga.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza en base a la presencia de criterios (que incluyen tanto datos de laboratorio como síntomas clínicos). La ARA (*American Rheumatism Association*) requiere al menos la presencia de cuatro de ellos para efectuarlo, pudiendo estar presentes tanto de forma seriada como simultánea. La tabla II recoge estos criterios diagnósticos.

Las pacientes afectas de LES requieren atención especializada durante la gestación, que debe ser además multidisciplinar en estrecha colaboración entre obstetras, internistas y neonatólogos.

PRONÓSTICO DE LA PACIENTE CON LES DURANTE LA GESTACIÓN

El pronóstico de la paciente afecta de LES durante el embarazo viene determinado por la presencia de una serie de marcadores de riesgo que son:

- Presencia de anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina, anti-beta-2-glicoproteína I).
- Existencia de nefropatía.
- Presencia de anticuerpos anti Ro y La.
- Intervalo de tiempo transcurrido desde el último brote de la enfermedad hasta el inicio de la gestación.

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS DEL LES

Pérdida gestacional

La pérdida gestacional (abortos o muerte fetal intraútero) es una complicación relativamente frecuente cuya incidencia varía en las series publicadas entre un 10-50%. La presencia de acAFL, la existencia de nefritis lúpica, la enfermedad activa en el momento de inicio de la gestación, así como la historia de pérdidas gestacionales previas constituyen factores de riesgo.

TABLA I FRECUENCIA DE SÍNTOMAS CLÍNICOS EN PACIENTES CON LES

Fatiga	80-100%
Fiebre	80-100%
Artritis	95%
Mialgia	70%
Pérdida de peso	60%
Fotosensibilidad	60%
Rash malar	50%
Nefritis	50%
Pleuritis	50%
Linfadenopatía	50%
Pericarditis	30%
Síntomas neuropsiquiátricos	20%

En nuestra experiencia, además de los citados, la pérdida gestacional se predijo por la hipocomplementemia, y la presencia de anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I.

RCI (restricción de crecimiento intrauterino)

Su frecuencia varía entre un 10-30%. Factores de riesgo para su aparición son la nefritis lúpica, la preeclampsia y los acAFL.

Parto pretérmino

Aparece según la series entre un 10-80% de las gestaciones complicadas con LES, constituyendo la complicación más frecuente de la enfermedad. La prematuridad puede aparecer como consecuencia de preeclampsia, RCIU, RCTG patológicos con sospecha de sufrimiento fetal y rotura pretérmino de membranas.

Los factores de riesgo más comúnmente asociados son la actividad de la enfermedad, la HTA crónica y la presencia de acAFL. El tratamiento con corticoides a dosis alta constituye también un factor de riesgo de prematuridad.

Preeclampsia

Su aparición, de mayor o menor severidad es relativamente frecuente, afectando alrededor de un tercio de las gestantes. Su aparición se ve favorecida por la presencia de anticuerpos antifosfolípido, HTA preexistente, nefropatía previa y enfermedad activa en el momento de la concepción. La entidad es en ocasio-

TABLA II CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PACIENTES CON LES

• Rash malar
• Rash discoide
• Fotosensibilidad
• Úlceras orales
• Artritis
• Serositis (pleuritis o pericarditis)
• Enfermedad renal (proteinuria >0,5 g/24 h o cilindros celulares)
• Trastornos neurológicos (psicosis o convulsiones)
• Trastornos hematológicos (anemia hemolítica, trombopenia, leucopenia o linfopenia)
• Trastornos inmunológicos (anti-DNA, anti-Sm, células LE o serología luética falsamente positiva)
• ANA

nes difícil de distinguir de una nefritis lúpica, aunque diversos parámetros analíticos (serológicos, de función renal y hematológicos, así como hepáticos) pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre ambos procesos.

Nefropatía

La nefropatía es una complicación frecuente de la enfermedad en las pacientes con LES, aproximadamente el 50% la desarrollan en el curso de la enfermedad.

La influencia de la gestación en la nefropatía ha sido objeto de estudio en una extensa revisión que interesaba a 242 gestaciones en 156 pacientes con nefritis lúpica. En este amplio estudio, un 59% de las pacientes no experimentaron deterioro en su función renal, un 30% tuvieron un deterioro renal transitorio y tan sólo un 7% desarrollaron insuficiencia renal permanente.

El nivel de creatinina antes de la gestación, y no el tipo histológico de la nefritis, parece ser el elemento de mayor valor pronóstico para predecir la evolución de la nefropatía.

Lupus neonatal

Es una complicación sumamente infrecuente que aparece en alrededor de 1/20.000 nacidos vivos, que se caracteriza por la presencia de bloqueo cardíaco congénito fetal y neonatal, lesiones cutáneas y, con menor frecuencia, trombopenia, anemia y hepatitis.

Hoy se conoce que el síndrome se halla asociado a la presencia de determinados anticuerpos anti-SSA (Ro) y anti-SSB (La), más frecuentemente el primero.

La complicación se ha descrito en asociación con el LES pero puede aparecer también en pacientes sanas sin enfermedad autoinmune constituida, pero con los anticuerpos citados.

De las manifestaciones del síndrome, la más grave es la cardíaca que ocasiona bloqueo cardíaco intraútero habitualmente detectado como bradicardia severa (60-80 latidos por minuto) entre las semanas 16 a 25 y ocasionado por los anticuerpos citados dirigidos contra el tejido de conducción cardíaco. La ecocardiografía muestra un corazón estructuralmente normal. Es posible la existencia de una miocarditis asociada que contribuye en algunos casos a la aparición de hidrops fetal por insuficiencia cardíaca.

La evolución de estos pacientes es variable, la mayoría de ellos requieren marcapasos, aunque algunos no requieren tratamiento (a pesar de la bradicardia persistente) si mantienen una función cardíaca normal. Un porcentaje de los niños fallece durante la infancia debido al fallo cardíaco aparecido como consecuencia de una afectación miocárdica difusa.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Continúa siendo controvertido el aspecto de si la gestación ocasiona o no un aumento de actividad de la enfermedad. A este respecto, las publicaciones más antiguas (antes del 1985) señalan un efecto negativo del embarazo sobre el curso de la enfermedad con un aumento de la actividad del LES durante el embarazo y/o el puerperio que ocasionaba aumento de la morbilidad y mortalidad maternas. Publicaciones más recientes parecen desmentir este aspecto y sugieren que la actividad del LES no parece estar aumentada durante el embarazo. Ello no significa que en la gestación no se produzcan brotes de la enfermedad (que son particularmente cutáneos y articulares), y que el clínico no deba estar atento a fin de efectuar un diagnóstico precoz y adecuado.

El diagnóstico de brote de LES es en ocasiones difícil dada la similitud frecuente entre los síntomas propios del embarazo y alguna de las manifestaciones del LES.

Diversos motivos pueden contribuir a explicar las diferencias entre las publicaciones más antiguas y re-

cientes. Es difícil interpretar los datos disponibles dado que los grupos control son con frecuencia poco comparables, y las cohortes de pacientes con LES entre los estudios varían de acuerdo con las características de la paciente, severidad del LES y definición de brote lúpico. Asimismo, algunos síntomas que reflejan los cambios fisiológicos normales del embarazo (alopecia, eritema palmar, proteinuria) pueden ser erróneamente atribuidos al LES. Por último, muchas series refieren porcentajes elevados de brotes a expensas de incluir pacientes con síntomas leves que no requieren tratamiento.

El tratamiento de la paciente con bloqueo cardíaco congénito continúa siendo objeto de controversia, así como la administración profiláctica de corticoides en pacientes con antecedentes de BCC en gestaciones anteriores. A tenor de la información disponible en la actualidad, su administración no se halla recomendada.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Introducción

El síndrome antifosfolípido, descrito inicialmente por Harris en el año 1987 como el síndrome del Cisne Negro, es una entidad constituida por la asociación entre determinados síntomas clínicos y la presencia de un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se unen a proteínas, fosfolípidos o a un complejo constituido por fosfolípidos y proteínas.

Se han descrito multitud de anticuerpos antifosfolípido pero los dos mejor definidos son el anticoagulante lúpico (detectable mediante métodos coagulométricos) y los anticuerpos anticardiolipina, que lo son mediante inmunoensayos. A ellos hay que añadir también la anti-beta-2-glicoproteína I.

Las manifestaciones clínicas del síndrome incluyen la aparición de trombosis, tanto arteriales como venosas. Cualquier vaso de la economía, independientemente de su localización y tamaño puede verse afectado. Las trombosis pueden ser agudas o crónicas, conduciendo de forma larvada a la pérdida de un órgano o función.

Esta característica de coexistencia de trombosis arteriales y venosas la comparte el síndrome AFL con otras entidades como son la hiperhomocistinemia, el síndrome por hiperviscosidad, la trombopenia por heparina y determinadas enfermedades mieloproliferativas.

TABLA III CONSENSO INTERNACIONAL. CRITERIOS PRELIMINARES PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME AFL

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular. Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido. Con excepción de la trombosis venosa superficial, la trombosis debe confirmarse mediante Doppler o mediante estudio histopatológico. En la confirmación histopatológica la trombosis debe confirmarse sin evidencia significativa de vasculitis.
2. Complicaciones gestacionales:
 - Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación, o
 - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal de 34 semanas de gestación o menos, o
 - Tres o más abortos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación.

Criterios de laboratorio

- Anticuerpos anticardiolipina. Anticuerpos anticardiolipina de tipo Ig G o M presentes a título medio o alto en dos o más ocasiones con al menos seis semanas de intervalo medidos por un ELISA estandarizado para anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I.
- Anticoagulante lúpico. Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más ocasiones con seis semanas de intervalo detectado de acuerdo a las guidelines de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Para el diagnóstico se requieren al menos un criterio clínico y otro de laboratorio.

La mayoría de las trombosis son venosas (70%) y suelen aparecer en extremidades inferiores (50%).

Son posibles también como se ha citado, aunque con menor frecuencia (30%), trombosis arteriales, de entre las cuales las más frecuentes son las cerebrales (50%) afectando al territorio de la cerebral media.

Característicamente las trombosis en el SAFL aparecen en *pacientes jóvenes* de bajo riesgo y característicamente también en *territorios atípicos*. Ambas circunstancias deben hacer sospechar la existencia de un SAFL.

Las trombosis son *recurrentes* y con frecuencia requieren de tratamiento anticoagulante a largo plazo y, con frecuencia, de por vida.

Junto con las trombosis, el síndrome se asocia también a la aparición de complicaciones obstétricas, al-

TABLA IV INDICACIONES PARA DETERMINACIÓN DE ACAFL

- Aborto de repetición
 - Pérdidas fetales inexplicadas de segundo y tercer trimestre
 - Preeclampsia severa de inicio precoz
 - Trombosis venosa inexplicada
 - Trombosis arterial inexplicada
 - Accidente vascular cerebral
 - Ataques isquémicos transitorios o amaurosis fugaz
 - LES u otras enfermedades del tejido conectivo
 - Trombopenia autoinmune
 - Anemia hemolítica autoinmune
 - *Livedo reticulares*
 - *Chorea gravidarum*
 - Falsa serología luética
 - Tiempo de prolongación del TTPa
 - RCIU severo precoz e inexplicado
-

gunas de las cuales forman parte, desde la reunión de Sapporo, de los elementos clínicos diagnósticos del síndrome (Tabla III). Entre aquellas cabe citar el aborto recurrente, la pérdida gestacional de II y III trimestre, la preeclampsia grave de aparición precoz, el RCI, el síndrome posparto, etc.

Otras situaciones clínicas, aunque no constituyen criterios diagnósticos del síndrome se asocian con frecuencia al mismo y deben hacer excluir su presencia. Estas manifestaciones quedan recogidas en la tabla IV.

El síndrome antifosfolípido puede aparecer de modo aislado, constituyendo el síndrome AFL primario o de forma secundaria asociado a alguna otra enfermedad, mas comúnmente autoinmune y con mayor frecuencia el LES. Se estima que aproximadamente un 30% de las pacientes con LES tienen además ac AFL.

El ginecólogo tiene, con frecuencia, oportunidad de atender estas pacientes, no sólo por la asociación a complicaciones obstétricas sino también por el hecho de que los episodios trombóticos se suceden en momentos de alta actividad estrogénica, como el embarazo o el consumo de anticonceptivos orales.

El tratamiento del síndrome AFL ha experimentado variación en el transcurso de los años. Inicialmente el manejo de estas pacientes se realizaba mediante la asociación entre AAS y prednisona. La primera se administraba como antiagregante y la segunda como inmunosupresor con el objetivo de disminuir los ni-

veles de los anticuerpos antifosfolípidos. El elevado porcentaje de efectos secundarios asociados a la prednisona, así como la inconsistencia de su administración (el resultado gestacional era muchas veces independiente de que se consiguiera o no disminuir los niveles de anticuerpos) ha conducido a su abandono. En la actualidad y después de las publicaciones de Kuteh y de Rai, el tratamiento más consensuado para el manejo de pacientes gestantes afectas de síndrome AFL con historia de pérdidas gestacionales recurrentes sin antecedentes de trombosis parece ser la asociación entre AAS y heparina a dosis profilácticas, bien heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, y como se comenta posteriormente, este aspecto está sometido aun a discusión.

El tratamiento con corticoides debe reservarse en estas pacientes para el manejo de la trombopenia, la anemia hemolítica que a veces acompañan al síndrome o para el manejo clínico de un brote de LES en pacientes con síndrome AFL secundario.

Hay menos dudas acerca del tratamiento que deben recibir aquellas pacientes con síndrome AFL y antecedentes de trombosis que quedan gestantes. El alto riesgo trombótico asociado a la gestación y el puerperio en este colectivo de pacientes obliga al tratamiento anticoagulante a dosis plenas durante el embarazo y al menos seis semanas del puerperio.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

A lo largo de su evolución, el síndrome ha experimentado múltiples intentos para definirlo. El último de ellos es el propuesto en la reunión de Sapporo. Dicho intento, ya definido en su origen como «criterios preliminares» fue fruto del consenso y como tal existen aspectos aun controvertidos, tales como la patogenicidad de los anticuerpos anticardiolipina IgM, incluidos dentro de los criterios diagnósticos analíticos. Poco después de ser aceptados como tales, algunas autores relevantes, participantes en el grupo de consenso continúan poniendo en duda su trascendencia.

Los criterios clínicos no pueden ser considerados como definitivos, sin duda en un futuro se modificarán y refinarán, incluyendo quizá algunos nuevos.

El síndrome AFL debe considerarse como un síndrome heterogéneo en el que se incluyen diversos tipos de poblaciones de pacientes. En algunos se cono-

ce el tratamiento más adecuado, en otros no. Las pacientes con anticuerpos AFL diferentes de AL y aCL y pérdida gestacional constituye un colectivo para el que se desconoce el tratamiento adecuado y los riesgos obstétricos si existen, diferentes de la pérdida gestacional.

Algunos aspectos de laboratorio requieren evaluación; debe progresarse en la estandarización de los test diagnósticos, para lo cual se han producido multitud de iniciativas, pero hoy por hoy continúa siendo una tarea inacabada. Esta estandarización resulta imprescindible si se desea homogeneizar las diversas series a fin de comparar eficacias terapéuticas.

Algunos aspectos terapéuticos se hallan aun sin solución definitiva: como se ha definido anteriormente, el tratamiento con heparina y aspirina parece ser el gold estándar para el manejo de estas pacientes; sin embargo, algunos grupos relevantes continúan ensayando de primera intención el tratamiento con aspirina sólo, reservando al administración de heparina para aquellas pacientes con pérdidas de segundo/tercer trimestre o para aquellas pacientes que experimentan fracaso al tratamiento sólo con AAS.

El manejo a largo plazo para prevención de complicaciones trombóticas en pacientes con síndrome AFL no gestantes, sin antecedentes de trombosis.

El manejo terapéutico en aquellas pacientes con síndrome AFL sin hijos vivos a pesar de tratamientos adecuados. Debe establecerse si las inmunoglobulinas y/o la plasmaféresis asociadas al tratamiento con heparina y AAS a bajas dosis pueden jugar un papel.

La mejora de morbilidad gestacional. En efecto la mayor supervivencia gestacional asociada al tratamiento con aspirina y heparina no se ha acompañado de una disminución de la morbilidad gestacional, que como se ha dicho, continúa siendo elevada.

Dentro de la fisiopatología, el mecanismo íntimo de producción de trombosis permanece poco aclarado. Se han identificado diversos mecanismos y cuando ello sucede es que ninguno permite explicar la aparición de trombosis en todos los pacientes; es más que posible que en un mismo paciente coexistan más de una. Entre los implicados se citan: la alteración del normal equilibrio entre prostaciclina y tromboxano, inhibición de la acción de antitrombina, inhibición de la activación de proteína C y S dependiente de Fosfolípidos, aumento de la agregación y activación plaquetaria, aumento de la molécula de adhesión pla-

quetaria a células endoteliales (PECAM-1), disminución de la síntesis por parte del trofoblasto de anexina V e interferencia con las propiedades anticoagulantes de la β -2-glicoproteína I.

Si bien la trombosis puede contribuir a explicar muchas de las complicaciones obstétricas que aparecen en el síndrome, no parece que pueda justificar las pérdidas gestacionales de primer trimestre, cuando la circulación uteroplacentaria no se halla aun constituida y el mecanismo trombótico por tanto no puede ser etiológico. En estos casos se supone posible que los anticuerpos AFL interfieran con la invasión trofoblástica en fases iniciales de la gestación conduciendo a la pérdida de la misma. La experiencia *in vitro* parece aportar alguna evidencia al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beeson PB. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am J Med* 1994;**96**:457-462.
2. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis and Rheum* 1991;**34**:1538-1545.
3. Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int* 1980;**18**:207-220.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1982;**25**:1271-1277.
5. Garsenstein M, Pollak VE, Kark RM. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *N Engl J Med* 1962;**267**:165-169.
6. Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med* 1991;**151**:269-273.
7. Burkett G. Lupus nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985;**28**:310-323.
8. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987;**26**:324-326.
9. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;**13**:486-489.
10. Branch DW, Scott JR. Clinical implications of antiphospholipid antibodies: The Utah experience. En: Harris En et al (eds). Phospholipid binding antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;**161**:369-373.
11. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**:1584-1589.
12. Branch DW, Anderes R, Digre KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;**73**:541-545.
13. Khamashata MA, Harris EN, Gharavi AE et al. Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann Rheum Dis* 1988;**47**:849-854.
14. Lockshin MD. Pathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996;**5**:404-408.
15. Scott JR, Branch DW, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss cause by antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1988;**159**:1055-1056.
16. Branch DW, Peacemen AM, Druzin M, Silvere RK et al. A multicentre placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:122-127.
17. Ware Branch Kamashta MA. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management, and Controversies. *Obstet Gynecol* 2003;**6**:1333-1344.

Patología tiroidea en la gestación y el puerperio

M. Puig

Las enfermedades tiroideas son más frecuentes en el sexo femenino y su incidencia puede considerarse nada despreciable durante el periodo de fertilidad. La función tiroidea se modifica de forma sustancial durante el embarazo y la evaluación de la misma resulta a veces dificultosa por las complejas variaciones que presenta de forma muy precoz tras la fecundación, a lo largo del segundo trimestre y también durante el puerperio. Así mismo, tanto las situaciones de hipotiroidismo establecido como de hipertiroidismo en curso presentan cambios de sus aspectos terapéuticos en relación a la gestación. Esta problemática tiene su importancia asistencial, si consideramos que junto con la diabetes gestacional, las tiropatías constituyen las alteraciones endocrinológicas más frecuentes en la mujer embarazada, habiéndose reportado prevalencias de entre el 4 y el 8% de estos distintos trastornos durante la gestación.

Durante el embarazo se produce un incremento de la proteína transportadora de tiroxina por acción de los estrógenos, acompañado de modificaciones de la función tiroidea durante el primer trimestre relacionadas también con el incremento de hCG⁽¹⁾. El incremento de hCG estimula la glándula tiroidea induciendo una mayor secreción de T4 y T3 y una tendencia a la disminución de TSH circulante; sin embargo, la concentración libre de T4 permanece en la mayoría de las gestantes, dentro del rango de referencia de mujeres no embarazadas⁽²⁾. El sistema de control de retroalimentación negativa del eje del hipotálamo-hipófiso-tiroideo funciona de manera normal en las mujeres embarazadas, lo cual significa que la concen-

tratación de TSH es, en la mayoría de embarazos similar a los de mujeres no embarazadas. Con todo, no podemos negar que no disponemos por el momento, de valores de referencia en población gestante española, y sobre todo de valores de referencia ajustados por grado de yodación de la población; esto es también así en muchos otros países, sobre todo en aquellos en los que no existen procedimientos de yodación universal de la sal. Esta falta de valores de referencia es un grave inconveniente y condiciona que no podamos tomar decisiones de evaluación terapéutica más precisas en nuestro medio. Los datos que disponemos de estudios propios y de nuestra práctica clínica nos parecen indicar que probablemente muchas mujeres gestantes españolas presenten valores de T4 circulante de primer trimestre en rango de posible hipotiroidismo⁽³⁻⁵⁾.

HIPERTIROIDISMO

La incidencia de hipertiroidismo clínico durante la gestación se halla probablemente por debajo del 1%⁽²⁾, pero si se realiza un cribaje sistemático de las mujeres gestantes a lo largo del embarazo, la frecuencia de detección puede llegar al 3-4%⁽⁶⁾. Hasta hace pocos años, se creía que la causa más frecuente de hipertiroidismo durante la gestación era la enfermedad de Graves; estudios recientes parecen indicar claramente que la mayor parte de casos se deben a lo que se ha venido en llamar *tirotoxicosis gestacional transitoria*, alteración dependiente de una secreción inapropiadamente excesiva de hCG de causa no autoinmune y que suele re-

vertir espontáneamente al final del primer trimestre en la mayor parte de casos⁽⁷⁾. De hecho, hasta el 66% de las mujeres con hiperemesis gravídica presentan valores hormonales indicativos de hipertiroidismo bioquímico⁽⁸⁻¹⁰⁾. Mecanismos similares de tipo hCG-dependiente, son los responsables de hiperfunción tiroidea en situación de embarazo múltiple, embarazo molar y coriocarcinoma.

La enfermedad de Graves en mujeres gestantes suele seguir en la mayor parte de los casos un curso favorable, debido a la tendencia casi universal a una disminución de la activación del sistema inmune durante el embarazo; por ello, suele apreciarse una disminución de las necesidades del tratamiento antitiroideo desde el primer trimestre que puede llegar a una situación de remisión completa del proceso a lo largo del mismo y a poder suspender la medicación antitiroidea. Sin embargo, esta situación de inmunotolerancia relativa desaparece tras la gestación y lo habitual es asistir a una recidiva del hipertiroidismo durante el puerperio. Otras causas de hipertiroidismo que puedan presentarse durante el embarazo son la tiroiditis indolora, el adenoma o el bocio multinodular y la tirotoxicosis facticia por ingesta subrepticia de tiroxina. A excepción de ésta última, las otras citadas causas no suelen presentar particularidades por el hecho de presentarse durante la gestación, no influyendo ésta en el curso de aquellas.

Como ya se ha comentado, la tirotoxicosis gestacional transitoria no requiere de tratamiento especial en la mayor parte de casos, presentándose una remisión espontánea en la mayor parte de los casos hacia el final del primer trimestre; asimismo, esta situación suele ser paralela a la desaparición de la hiperemesis en aquellos casos en que se asocia a ella. Sin embargo, aquellas otras causas de hipertiroidismo endógeno en que la condición no mejore de forma más o menos espontánea como en la enfermedad de Graves o en la tiroiditis indolora, o en cualquier caso con clínica importante y valores hormonales claramente anormales, el tratamiento médico es necesario para evitar problemas a la madre y el feto. Las pacientes con enfermedad de Graves severa no tratada presentan mayor riesgo de preeclampsia, malformaciones fetales, prematuridad y bajo peso al nacer⁽¹¹⁾. El propiltiouracilo (PTU) ha sido el antitiroideo tionamídico preferido para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación dado que su mayor unión a proteí-

nas plasmáticas propiciaría un menor paso al feto; su efectividad es similar al metimazole pero este último suele no utilizarse por haberse asociado de forma infrecuente a cutis laxa en el niño. Debe iniciarse a dosis 50 a 100mg al día por v.o., utilizando siempre la menor dosis posible que consiga controlar los valores hormonales. Si el cuadro clínico-biológico es severo, puede iniciarse el tratamiento utilizando dosis superiores de hasta 300 mg/día. Deben realizarse exámenes hormonales cada 4-6 semanas para asegurarse que la T4 libre se mantiene en el rango alto de la normalidad, minimizando así el potencial efecto de hipotiroidismo fetal, a la vez que realizar un cuidadoso seguimiento obstétrico. Si la situación se controla adecuadamente, el procedimiento obstétrico no debe presentar mayores problemas; en caso contrario es probablemente más prudente considerar una cesárea electiva y en cualquier caso comentar con el neonatólogo la posibilidad muy infrecuente de hipertiroidismo neonatal en los hijos de mujeres con enfermedad de Graves, por paso transplacentario de anticuerpos antireceptor de TSH.

Durante la lactancia, a pesar de que las tionamidas se excretan con la leche materna, dosis de 20 mg de metimazole al día no inducen aparentemente modificaciones de los niveles hormonales del niño, pudiendo por lo tanto ser utilizadas con una aceptable seguridad.

HIPOTIROIDISMO

Las mujeres con hipotiroidismo que quedan embarazadas tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas, con mayores tasas de muerte fetal intrauterina, hipertensión gestacional, abruptio placentae, y pobre resultado perinatal con prematuridad y bajo peso al nacer. Estudios de distintas procedencias geográficas indican una frecuencia de hipotiroidismo entre el 0,1-0,2% de todos los embarazos^(12,13). Estudios poblacionales llevados a cabo en Estados Unidos y Bélgica han reportado tasas de hipotiroidismo subclínico del 2,5 y 2,2% respectivamente^(14,15). Además, hasta un 9% de las gestantes españolas pueden presentar positividad para anticuerpos antitiroideos en el primer trimestre, con un riesgo significativo de evolucionar, a lo largo del embarazo, hacia una progresiva deficiencia tiroidea⁽¹⁶⁾ y así mismo, hasta un 2% de todas la mujeres que quedan embarazadas se ha-

llan bajo tratamiento con tiroxina por hipotiroidismo⁽¹⁷⁾. Teniendo en cuenta estos datos y lo que más adelante se comentará en relación a las repercusiones sobre el desarrollo psicomotor de los hijos de madres hipotiroideas e hipotiroxinémicas, parece más que aconsejable realizar un cribaje de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos en toda mujer tan pronto como se conozca de la situación de gestación, e idealmente en situación pregestacional si el embarazo es programado y la paciente realiza un seguimiento ginecológico regular. Ello permitiría detectar trastornos de la función tiroidea en situación preconcepcional y facilitar por un lado un mejor estado de fertilidad a la vez que prevendría del exceso de morbilidad gestacional y de los problemas derivados en el hijo.

Mención aparte merecen los casos ya conocidos de hipotiroidismo preconcepcional bajo tratamiento sustitutivo con tiroxina. El embarazo comporta una situación de estimulación de la función tiroidea, durante el primer trimestre, a expensas de beta-hCG, que tiene por finalidad permitir una elevada disponibilidad de T4 al feto para su adecuado desarrollo cerebral; en dicha fase de organogénesis del sistema nervioso central, el feto depende enteramente de la tiroxina que le llegue por vía transplacentaria⁽¹⁸⁾; las mujeres hipotiroideas que quedan gestantes requieren hasta en un 60% de un reajuste al alza de la dosis de tiroxina para mantener una TSH en rango normal-bajo como fisiológicamente corresponde para primer trimestre (19), por lo cual es mandatorio un seguimiento estrecho, cada 6-8 semanas, de estas pacientes para modificar adecuadamente el tratamiento con tiroxina. Cuando esta vigilancia y ajuste de dosis no se realiza de forma correcta y la gestante no se halla en situación de normotiroxinemia gestacional, el hijo suele presentar un desarrollo psicomotor inferior al normal, con disminuciones de hasta 10 puntos en el QI, entre otros⁽²⁰⁻²²⁾. Tras el parto, en la mayor parte de casos, se debe reajustar la dosis a la baja y por lo general se vuelve a la dosis pregestacional, aunque en algunos casos la dosis final postparto es ligeramente superior⁽²³⁾.

En mujeres sin antecedentes de patología tiroidea no es infrecuente el desarrollo de autoinmunidad tiroidea hasta en un 14%⁽²³⁾ durante el primer año postparto, e hipotiroidismo transitorio o permanente en parte de ellas; no es inhabitual que la sintomatología

propia del hipotiroidismo con hipodinamia, cansancio e incluso el estado depresivo postparto se achaque al sobreesfuerzo que comporta el puerperio, cuando en realidad existe de forma concomitante un hipotiroidismo biológico, que al ser detectado y tratado mejora sustancialmente la sintomatología de la paciente, aunado no la hace desaparecer. En consecuencia, en mujeres a riesgo de disfunción tiroidea postparto o en caso de sintomatología que lo sugiera, o bien a tenor de la elevada prevalencia del trastorno, parece recomendable realizar un cribaje de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos durante a los 3 meses y al año del parto.

ENFERMEDAD NODULAR DE LA TIROIDES Y GESTACIÓN

Hasta en un 10% de mujeres embarazos presentan nódulos tiroideos detectables⁽²⁴⁾; la mayor parte de los mismos son benignos⁽²⁵⁾ y no hiperfuncionantes. En cualquier caso, la evaluación diagnóstica es similar a la situación de no gestación incluyendo una valoración ecográfica y citológica, así como una determinación de TSH y de T4 libre; no debe realizarse por supuesto en ningún caso estudio gammagráfico. Si se detecta hiperfunción tiroidea, lo más aconsejable es realizar tratamiento médico con tiamidas hasta la finalización del embarazo y luego aplicar el tratamiento definitivo más adecuado, ya sea quirúrgico o mediante radioyodo. En los casos de malignidad, en prácticamente la totalidad de los mismos, nos encontraremos ante carcinomas papilares o foliculares, siendo el pronóstico y el curso evolutivo, similar a la situación de no gestación, no existiendo datos objetivos que indiquen un peor pronóstico o un curso más agresivo de la neoplasia⁽²⁶⁾. El tratamiento depende fundamentalmente del momento del embarazo en que se detecte y se diagnostique la lesión; durante el primer y segundo trimestre, a menos que pueda existir alguna otra contingencia (embarazo múltiple, enfermedad hipertensiva grave, etc.) es deseable tratamiento quirúrgico y terapia supresiva hasta finalizado el embarazo en que se realizará tratamiento con radioyodo; si el embarazo está muy adelantado se podrá posponer la tiroidectomía hasta después del parto, realizando tratamiento supresivo con monitorización estrecha de los niveles de T4 libre para evitar la hipertiroxine-

mia. El hecho de retrasar la cirugía unas semanas no modifica el pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides⁽²⁷⁾.

EL PROBLEMA DEL DÉFICIT DE YODO

El déficit de yodo sigue siendo un problema de salud pública en muchos países y también en España. Lejos ya de la problemática ancestral de los enormes bocios endémicos o del cretinismo en su expresión clínica más dramática observada en algunas regiones españolas a principios y mediados del pasado siglo, los trastornos por déficit de yodo en nuestro país han ido atenuando su expresividad clínica gracias a las campañas de promoción de consumo de sal yodada, pero no han desaparecido y siguen explicando una multitud de problemas durante la gestación, disfunciones psicomotoras y QI poblacional más bajo del esperable y deseable y bocio endémico en grado menor, incluso en población infantil⁽²⁸⁻³⁰⁾. Sin embargo, la situación es muy heterogénea en nuestro país, existiendo zonas con un buen grado de yodación de la población y otros donde esto no lo es⁽³¹⁻³³⁾. Aún así, en las zonas de consumo de sal yodada más elevada, los requerimientos de yodo para el embarazo no llegan a alcanzar los recomendados por la OMS en ningún caso^(4,34,35), a la vista de los datos de las yodurias y las tiroxinemias de nuestras gestantes; así por ejemplo, en el estudio de Mataró, zona de aparente buena o aceptablemente buena yodación poblacional⁽³⁴⁾, el 66% de las gestantes presentan yodurias de primer trimestre por debajo de 180 mg/dl, cifra que se modifica poco a lo largo del embarazo, quedando en 54% al final del mismo. Estos datos son altamente preocupantes e indican la absoluta necesidad de utilizar productos específicos con cantidades adecuadas de yodo para asegurar el requerimiento deseable de yodo en situación periconcepcional. Afortunadamente, se dispone en la actualidad de preparados de 100 y 200 µg de yoduro potásico; la dosis a prescribir es de entre 200 y 300 µg de yoduro potásico diario, desde la planificación de la gestación, con mantenimiento de la misma durante todo el embarazo y la lactancia. Las Sociedades españolas de Endocrinología y Nutrición (SEEN), de Ginecología y Obstetricia (SEGO), de Endocrinología Pediátrica (SEEP), de Neonatología (SEN) y de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC) entre otras entidades han elaborado a finales de 2004 un manifiesto reclaman-

do a la Administración sanitaria del Estado una política de erradicación de la deficiencia de yodo en España (más información consultable en www.seenweb.org, grupo de trabajo sobre trastornos por déficit de yodo), tal y como se ha llevado a cabo en otros países hace ya mucho años, como por ejemplo Suiza o Austria, en donde dichos programas han sido de la máxima eficiencia, habiendo conseguido que los trastornos por déficit de yodo hayan pasado a la historia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**71**:276-287.
2. Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:1679-1682.
3. Vila L, Serra Prat M, Palomera E, Puig Domingo M. *Endocrinología y Nutr* 2004.
4. *Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología sobre déficit de yodo*. Libro de Comunicaciones, Málaga, 2004.
5. Puig Domingo M, Muñoz M, Casamitjana R. Datos no publicados. 2005.
6. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998;**8**:859-864.
7. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:1333-1337.
8. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;**38**:345-350.
9. Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, Kashiwai T, Asahi K, Takeoka K, Mitsuda N, Amino N. Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thy-

- rotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**: 350-355.
10. Tanaka S, Yamada H, Kato EH, Furuta I, Fukushi M, Takasugi N, Fujimoto S. Gestational transient hyperthyroxinemia (GTH): screening for thyroid function in 23163 pregnant women using dried blood spots. *Clin Endocrinol* 1998;**49**:325-329.
 11. Drury MI. Hyperthyroidism and pregnancy. *JR Soc Med* 1986;**79**:317-318.
 12. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;**40**:65-80.
 13. Buckshee K, Kriplani A, Kapil A, Barghawa VL, Takkar D. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1992;**32**:240-242.
 14. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991;**35**:41-46.
 15. Lejeune B, Leumune M, Kinthae J. The epidemiology of autoimmune and functional thyroid disorders in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1992;**15**(supl2):77.
 16. Fernández Soto ML, González Jiménez A, Escobar Jiménez F. Autoimmune thyroid disease during pregnancy postpartum. *Endocrinologia* 1999;**46**:295-301.
 17. De Groot, LJ, Reed Larsen P, Hennemann G. Thyroid dysfunction in the pregnant woman. En: De Groot, LJ, Reed Larsen P, Hennemann G (eds). *The thyroid and its diseases* (6th ed). Nueva York: Churchill livingston; 1996. p. 519-40.
 18. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;**18**:404-433.
 19. Sastre J, Marco A, Vicente A, Canovas B, López J. Hipotiroidismo y gestación: importancia del control periconcepcional. *Endocrinol Nutr* 2004;**51**:346-350.
 20. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999;**341**:549-555.
 21. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on progeny. *Thyroid* 2000;**10**:871-887.
 22. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001;**55**:109-114.
 23. Caixàs A, Albareda M, García-Patterson A, Rodríguez Espinosa, de Leiva A, Corcoy R. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism in women antedating pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**: 4000-4005.
 24. Hay I. Nodular thyroid disease diagnosed during pregnancy: how and when to treat. *Thyroid* 1999;**9**:667-670.
 25. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, Van Herden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Int Med* 1996;**156**:2317-2320.
 26. Moosa M, Mazzaferi E. Outcome of differentiated cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2862-2866
 27. Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1999;**140**:404-406.
 28. Carr EA, Beierwaltes WH, Raman G, Dodson VN, Tanton J, Betts JS, Stambaugh RA. The effect of maternal thyroid function on fetal thyroid function and development. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;**19**:1-8.
 29. Greenman GW, Gabrielson MO, Howard-Flanders J, Wessel MA. Thyroid dysfunction in pregnancy: fetal loss and follow up evaluation of surviving infants. *N Eng J Med* 1962;**267**:426-431.
 30. Glinoe D. Thyroid in pregnancy: a European perspective. *Thyroid Today* 1995;**18**:1-11.
 31. Serra Prat, M, Dáaz E, Verde Y, Gost J, Serra E, Puig Domingo M. Prevalence of iodine deficiency and related factors in 4 year-old schoolchildren. *Med Clin* 2003;**120**:246-49.

32. Gómez Huelga R, Millón M, Soriguer F, Mancha I, et al. Comparación de diferentes criterios de diagnóstico poblacional de la deficiencia de yodo (DDY). Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía (Málaga). *Endocrinol Nutr* 2000;**47**:260-266
33. González Mateo C, Fernández Fernández M, Díez A, et al. Yodurias y función tiroidea en gestantes de zona endémica. *Endocrinol Nutr* 2001;**48**(supl 2):62
34. Serra Prat M, De Castro A, Palomera E, Casamitjana R, Vila L, Puig Domingo M. Prevalencia de déficit de yodo y efecto de los complementos polivitamínicos yodados en mujeres gestantes: resultados del estudio de Mataró. *Endocrinol Nutr* 2004;**51**(supl1)21-22.
35. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine deficiency in Spain: a continuing concern. *Endocrinología* 1992;**39**:171-175.

Patología obstétrica-II: Preeclampsia y CIR

Fisiopatología de la preeclampsia

E. Gratacós

INTRODUCCIÓN

Los estados hipertensivos del embarazo son una de las complicaciones con mayor repercusión en la salud materna. Continúan siendo una de las primeras causas de mortalidad de la mujer embarazada tanto en países desarrollados como en desarrollo, y son causa también de morbilidad potencialmente grave, generalmente transitoria pero con riesgo de secuelas permanentes: alteraciones neurológicas, hepáticas, hematológicas o renales. La gran mayoría de los casos, si no todos, de mal resultado perinatal se concentran en la preeclampsia. Aunque clínicamente la definimos como la combinación de hipertensión y proteinuria, la preeclampsia constituye un complejo estado fisiopatológico, al que se puede llegar por múltiples etiologías y, al menos en sus fases iniciales, con varias vías fisiopatológicas posibles. Es esencial por tanto diferenciar los casos de verdadera preeclampsia, o enfermedad multiorgánica, del resto de pacientes con hipertensión inducida por la gestación, que en la mayoría de los casos constituyen alteraciones hipertensivas de carácter leve y con poca o nula repercusión en los resultados perinatales.

Este capítulo trata esencialmente de la hipertensión que definimos como «inducida por la gestación», y que engloba preeclampsia e hipertensión gestacional. La hipertensión esencial previa a la gestación constituye una situación de mayor riesgo para el desarrollo de preeclampsia, pero si esto no sucede, en la mayoría de los casos puede manejarse correctamente siguiendo las mismas pautas que las establecidas para la hipertensión gestacional, y no será comentada en este capítulo.

DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

Las definiciones utilizadas para la clasificación actualmente aceptada se resumen en la tabla I. Aproximadamente, sólo el 20% de las mujeres que desarrollan hipertensión más allá de las 20 semanas serán finalmente definidas como preeclampsia. El 80% restante se clasifica como hipertensión gestacional o transitoria, y el signo clínico que utilizamos para diferenciar estas dos entidades es la proteinuria. La proteinuria debe ser superior a 300 mg en 24 horas y debe determinarse idealmente en orina de 24 horas, aunque es correcto definirla también en base a la presencia de 2+ en tira reactiva en dos muestras separadas de orina. La inclusión de proteinuria en las definiciones del *American College of Obstetricians and Gynecologists* y de la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (Tabla I) –las dos más utilizadas en las publicaciones internacionales– tiene como principal objetivo el establecer un criterio clínico que permita diferenciar la preeclampsia de la hipertensión gestacional. La clasificación aceptada por el Grupo de Consenso de la SEGO sigue los mismos criterios, aunque la definición aceptada para hipertensión no proteinúrica es la de hipertensión transitoria.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de hipertensión en el embarazo es muy variable en diferentes poblaciones y localizaciones geográficas. Como orientación válida para un gran número de poblaciones de países desarrollados, podría estimarse una incidencia de preeclampsia del 1-2%, de

TABLA I CATEGORÍAS DE HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO, SEGÚN LA ISSHP

Hipertensión inducida por la gestación (HIG)

Detección de una presión arterial (PA) diastólica superior o igual 90 mmHg después de las 20 semanas de gestación, en dos ocasiones separadas por al menos 4 horas, en una mujer previamente normotensa

Hipertensión gestacional

Criterios de HIG con proteinuria en orina de 24 horas inferior a 300 mg/L

Preeclampsia leve

Criterios de HIG con proteinuria en orina de 24 horas igual o superior a 300 mg/L

Preeclampsia grave

Preeclampsia con uno o más de los siguientes criterios:

- PA \geq 160 /110 mm Hg
- Proteinuria $>$ 5 g/24 horas
- Plaquetas $<$ 105 L-9
- Elevación transaminasas
- Hemólisis
- Dolor epigástrico
- Clínica neurológica

Eclampsia

Aparición de convulsiones o coma en una mujer con HIG

hipertensión gestacional del 4-8% y de hipertensión crónica del 2-4%. La utilización de muestras hospitalarias y por tanto sesgadas, junto con una clasificación poco estricta, había motivado que clásicamente se citasen con relativa frecuencia porcentajes elevados de preeclampsia, hasta el 5-10%. Si nos referimos a poblaciones de mujeres blancas en países desarrollados, esta cifra es claramente exagerada. Estudios de cohortes en el norte de Europa sugieren que la incidencia de preeclampsia se sitúa alrededor del 2% en primíparas. Parece razonable pensar que en esta área geográfica la incidencia global en población general se situaría, como concepto aplicable a la mayoría de poblaciones, alrededor del 1-2%. Al contrario, en zonas asociadas a carencias nutricionales importantes, la incidencia puede aumentar notablemente, e incluso superar el 10%. Existen pocas estimaciones realizadas en España, pero probablemente se sitúan en el rango inferior de las cifras reportadas, aunque disponemos de poca evidencia concluyente en este sentido.

Factores de riesgo

El factor de riesgo más antiguamente conocido es la nuliparidad, y cualquier paciente tiene un riesgo muy superior a padecer preeclampsia en su primer embarazo que en los siguientes. Sin embargo, trabajos recientes parecen demostrar que la «protección» que confiere la gestación tiene caducidad y se reduce cada año, de forma que si el intervalo entre la primera y segunda gestación supera los 10 años el riesgo es similar otra vez al de una nulípara. Estos resultados han cuestionado profundamente la entidad de otro de los factores de riesgo clásicamente mencionados en la preeclampsia, el cambio de paternidad, que aparentemente era una variable de confusión: las mujeres que tardan más en quedar gestantes también tienen más probabilidad de haber cambiado de pareja. Cuando se corrige el análisis estadístico por la duración del intervalo entre gestaciones se ha demostrado que no existe influencia del cambio de pareja en el riesgo de preeclampsia. En general, se acepta que la base para la relación de nuliparidad e intervalo entre gestaciones con la preeclampsia es la posible influencia de estos factores sobre el grado o eficiencia del reconocimiento inmunológico madre-feto, fenómeno esencial para el éxito de la implantación embrionaria y placentaria, como se comenta más adelante. El segundo gran factor parece ser la raza. Las pacientes negras tienen un riesgo superior de preeclampsia, aún cuando se corrige por nivel socioeconómico. En este caso la influencia parece ser genética, pero por el momento no existen hipótesis claras.

Por lo demás, en áreas desarrolladas, cualquier situación o enfermedad que predisponga al mal funcionamiento del endotelio vascular (diabetes, obesidad, hipertensión crónica, dislipemias, vasculopatías) o sistema de coagulación (síndrome antifosfolípido, enfermedades autoinmunes y trombofilias), es un factor de riesgo para preeclampsia. ¿Porqué no todas las mujeres con los mismos factores de riesgo no desarrollan la enfermedad? Parece claro que es necesaria la combinación de dos o más factores, como discutimos más adelante en este capítulo. Por este motivo, la utilización de factores epidemiológicos de riesgo ha mostrado muy poca efectividad en la práctica clínica.

A lo descrito hasta ahora, en las poblaciones de áreas subdesarrolladas debe añadirse el importante peso de factores nutricionales, por la existencia de déficits crónicos de elementos esenciales en el funcio-

namiento normal endotelial, como el calcio, o en numerosos sistemas enzimáticos que regulan la función endotelial y la coagulación, como zinc o selenio. Existen seguramente otras carencias todavía no bien caracterizadas, pero la lista de candidatos es probablemente larga. Los déficit parecen ser los factores que podrían explicar las muy elevadas incidencias de preeclampsia clásicamente reportadas para algunas zonas especialmente deprimidas. Este hecho también explica el importante impacto que determinadas medidas para mejorar la calidad de la nutrición, por ejemplo suplementos de calcio, han mostrado en este tipo de poblaciones (mientras los mismos suplementos se han demostrado poco eficaces o inútiles en poblaciones normonutridas).

¿QUÉ ES LA HIPERTENSIÓN GESTACIONAL (O TRANSITORIA)?

Es la forma más común de la hipertensión inducida por la gestación, representa una hipertensión aislada sin evidencias de alteración multiorgánica y se asocia a un resultado perinatal normal. El no diferenciar estas dos entidades ha sido causa en décadas pasadas de importante confusión en la investigación sobre la enfermedad, especialmente de los casos de «preeclampsia leve», diagnóstico en el que se agrupaban entidades diferentes. Existen suficientes evidencias como para considerar que una parte importante de los casos de hipertensión gestacional representan formas latentes o no diagnosticadas de hipertensión crónica que se manifiestan ante la sobrecarga hemodinámica de la gestación. No obstante, es muy probable que otra parte de estas mujeres sean verdaderas preeclampsias en las que la intensidad del cuadro es leve, o en las que la lesión renal no sea suficiente como para producir proteinuria.

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA

La preeclampsia es, esencialmente, una enfermedad endotelial sistémica. En relación al estado fisiológico de vasodilatación en la gestación normal, la preeclampsia representa un estado de marcada vasoconstricción generalizada secundario a una disfunción del endotelio vascular. A este estado se puede llegar por la existencia de múltiples combinaciones, que en

grado muy variable incluyen casi siempre una implantación placentaria deficiente, junto con la existencia de uno o más factores predisponentes en la madre. Esta combinación resulta en una adaptación patológica a los cambios fisiológicos de embarazo y, en consecuencia, en un profundo desequilibrio de varios sistemas biológicos implicados en la regulación endotelial y inflamatoria.

La enfermedad placentaria en la preeclampsia

Sin placenta no hay preeclampsia, mientras que la presencia del feto o útero no es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad, como prueban la alta incidencia de preeclampsia en la gestación molar, o los casos descritos de preeclampsia en gestación abdominal. El problema esencial en la preeclampsia parece ser una perfusión placentaria deficiente, en general por una implantación placentaria anormal, pero también en situaciones de desproporción entre tejido trofoblástico y capacidad de perfusión sanguínea, como en casos de mola hidatidiforme o gestación gemelar.

En la gestación normal, la invasión trofoblástica sustituye la capa muscular de las arterias espirales por células trofoblásticas, permitiendo que las arterias espirales se dilaten marcadamente y puedan transportar varias veces su caudal pregestacional, lo que parece esencial para garantizar un correcto aporte sanguíneo a la unidad feto-placentaria. Esta invasión no se produce o lo hace de forma incompleta en una parte importante de las mujeres que desarrollan preeclampsia, las arterias espirales conservan su anatomía y, por tanto, vasos sanguíneos de alta resistencia persisten hasta el final de la gestación. La idea más aceptada actualmente es que los mecanismos fisiológicos de reconocimiento y protección inmunológica necesarios para garantizar la implantación y desarrollo placentarios se desarrollan de forma subóptima en la preeclampsia. El tejido trofoblástico de mujeres con preeclampsia presenta un equilibrio de factores de crecimiento y citoquinas, esenciales para la implantación y crecimiento del trofoblasto, diferente al de la gestación normal. Por otra parte, el tejido placentario de mujeres con preeclampsia expresa de forma anormal antígenos no detectables en gestaciones normales y que podrían alterar la respuesta inmune fisiológica por parte de las madres.

En base a los datos obtenidos estos últimos años, el concepto que parece más razonable es que se produce

una combinación de factores. Estos llevan a que finalmente en la preeclampsia se altere el proceso fisiológico que favorece una respuesta inmunoprotectora materna y el crecimiento del trofoblasto. Una insuficiente exposición a antígenos trofoblásticos podría combinarse con la predisposición del trofoblasto a no diferenciarse de forma adecuada o a no producir las señales necesarias que favorecen el cambio inmunológico en la interfase materno-fetal. Por tanto, tanto factores extrínsecos como intrínsecos se constituirán una combinación final que resulte en una deficiente invasión trofoblástica y conduzca a la isquemia placentaria.

El plasma de la preeclampsia: identidad de los factores citotóxicos circulantes

El plasma de la preeclampsia muestra una capacidad de inducir alteraciones funcionales e incluso estructurales en el endotelio vascular, que finalmente constituirán la base de las manifestaciones clínicas. En los últimos años han aparecido nuevos datos que sugieren dos conceptos: que los factores plasmáticos que actúan sobre el endotelio vascular son varios y que el efecto nocivo sobre el endotelio se produce a través de una hiperestimulación y no por un efecto tóxico directo. Los factores más probablemente implicados son (1) lípidos, a través de un mecanismo de estrés oxidativo agudo parecido al de la lesión endotelial en la arterosclerosis, (2) citoquinas proinflamatorias y (3) factores procoagulantes de diferente índole. La proporción en la que cada uno de estos factores, y otros todavía no descritos, actúan, es con seguridad muy variable en cada caso, lo que ha dificultado tradicionalmente la investigación en preeclampsia. Una vez más, la preeclampsia es un estadio patológico final al que se puede llegar por diferentes caminos fisiopatológicos.

Las evidencias combinadas de los centenares de estudios publicados en las dos últimas décadas aportan datos a favor de que la hiperactivación endotelial en la preeclampsia se produce a través de un mecanismo multifactorial, en el que los factores implicados se estimularían mutuamente. Es muy probable que alguno de los factores, por la existencia de una predisposición genética, se inicie de forma más marcada antes que los otros. Por ejemplo, las vías de estimulación serán muy diferentes en una paciente con hiperlipemia familiar que en un anticoagulante lúpico o una trombofilia. Sin embargo, la situación final se caracteriza por el desequilibrio patológico de varios sistemas bio-

lógicos que interaccionan y conducen a una situación de círculo vicioso.

La lesión endotelial en la preeclampsia como clave de las manifestaciones clínicas

El endotelio normal mantiene la integridad vascular, impide la agregación plaquetaria e influencia el tono del músculo liso de la pared arterial. El endotelio de las mujeres con preeclampsia presenta importantes alteraciones de tipo funcional y estructural que constituyen la base para entender la enfermedad. En la preeclampsia, las células endoteliales alteradas son incapaces de mantener estas tres funciones, lo que conduce a un incremento de la permeabilidad capilar, trombosis plaquetar e incremento del tono vascular.

Las evidencias en los últimos años han modificado sustancialmente el concepto clásico de una acción directamente tóxica del plasma sobre el endotelio. Al contrario, el plasma de la preeclampsia induce inicialmente una estimulación de varios sistemas que regulan el tono endotelial, entre los que se encuentran prostaciclina y óxido nítrico. Sin embargo, esta hiperestimulación de forma mantenida conduce finalmente a un agotamiento de estos sistemas, por la acumulación de metabolitos intermedios que finalmente no pueden ser eliminados y distorsionan el funcionamiento de múltiples sistemas enzimáticos. La cadena de síntesis de la ciclooxigenasa se altera, de forma que la síntesis de prostaciclina queda inhibida mientras que la de tromboxano persiste en forma de círculo vicioso. La síntesis y el funcionamiento del óxido nítrico se alteran también progresivamente. Existen múltiples evidencias de que numerosos parámetros y factores involucrados en el tono vascular y el sistema de la coagulación están alterados, pero las interacciones y mecanismos precisos están todavía por definir con precisión. En definitiva, las modificaciones del funcionamiento endotelial en la preeclampsia no se basan en la alteración de un sistema enzimático, si no que probablemente son de gran complejidad y afectan a numerosos sistemas que interaccionan a múltiples niveles. En todo caso, esta situación desembocará finalmente en la alteración clave de la preeclampsia: el fallo en los mecanismos vasorreguladores con un estado de vasoespasmo generalizado. Por tanto, el plasma de la preeclampsia induce lesión endotelial a través de un mecanismo inicial de hiperestimulación, y finalmente agotamiento del endotelio.

¿PORQUÉ UNA MUJER DESARROLLA PREECLAMPSIA? LA INTERACCIÓN DE FACTORES Y EL PAPEL DE LA GENÉTICA

La reducción en la perfusión placentaria es imprescindible pero *per se* no es suficiente para generar el síndrome materno en la preeclampsia. De hecho, muchas alteraciones placentarias descritas no son exclusivas de la preeclampsia, si no también del retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Por otra parte, ninguno de los factores de riesgo o cambios fisiopatológicos descritos en esta revisión se halla alterado de igual forma o está presente en todos los casos de preeclampsia. Por ejemplo, si el papel inmunitario es tan importante ¿porqué algunas mujeres presentan preeclampsia en la segunda gestación sin haber desarrollado la enfermedad en la primera? Como se ha comentado ya varias veces a lo largo de esta revisión, la preeclampsia es un complejo estado de alteración de los mecanismos reguladores del tono vascular y el sistema de la coagulación. Este estado se constituye por la interacción de varios factores en el contexto de un sistema ya complejo y caracterizado por la hiperestimulación de varios sistemas como es la gestación normal. La existencia de predisposición en algunos de los niveles alterados en la preeclampsia parece ser fundamental para el desarrollo de la enfermedad. Los factores predisponentes pueden ser extrínsecos, como dieta (especialmente déficit nutricionales) y duración de relaciones sexuales, o intrínsecos, basados en este caso en la influencia genética. Un solo factor no es probablemente suficiente para iniciar la cadena de alteraciones fisiopatológicas de la preeclampsia, pero la combinación de varios sí.

Por tanto, la preeclampsia tiene seguramente una base genética en una gran parte de los casos. Sin embargo, esta predisposición no se basa en una única alteración genética que predisponga a la enfermedad, como se habían enfocado muchas investigaciones hasta ahora. Una vez más, la preeclampsia es un conjunto de alteraciones secuenciales en el tiempo y no existe un gen único que pueda explicarlas todas. El concepto que parece cobrar fuerza en este momento es que cualquier predisposición genética puede aumentar el riesgo al incrementar el riesgo de uno de los pasos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad. Algunas situaciones podrían ilustrar este concepto: enfermedades autoinmunes con afectación de microvas-

culatura (placentación insuficiente) o de la regulación vascular y de la coagulación, hiperlipemias familiares (aumento de lípidos anormales, fácilmente oxidables, en sangre, y por tanto de la capacidad de transportar la lesión oxidativa en plasma), polimorfismos génicos que sobre-regulen la síntesis de citoquinas proinflamatorias o angiotensinógeno.

Lógicamente las combinaciones son múltiples, es muy posible que algunos de los factores sean mucho más importantes que otros, y seguramente existen todavía algunos no caracterizados, pero este esquema se aproxima probablemente de forma mucho más razonable a la realidad que el concepto de preeclampsia como enfermedad con etiología y fisiopatología únicas.

SÍNTESIS DE LA HIPÓTESIS ACTUAL SOBRE LA SECUENCIA FISIOPATOLÓGICA DE LA PREECLAMPSIA

En algunas mujeres, por la combinación de varios factores, la implantación fisiológica del trofoblasto se produce de forma anómala. Como parte del propio proceso anormal, o como consecuencia del mismo, se genera una respuesta inflamatoria con un desequilibrio del patrón fisiológico en la secreción local de citoquinas, la remodelación de los vasos uterinos ocurre de forma incompleta y finalmente se produce una insuficiente perfusión e isquemia placentarias. La reacción inflamatoria y la isquemia-hipoxia en la interfase materno-fetal resultan en una generación local de estrés oxidativo y activación granulocitaria. La existencia de factores predisponentes maternos hará que esta reacción local sea exagerada o que se extienda de forma sistémica, resultando en una anormal activación sistémica de varios sistemas biológicos. Potenciales candidatos a actuar como predisponentes son la sobre-regulación de la síntesis de algunas citoquinas inflamatorias, la susceptibilidad a la oxidación de los lípidos circulantes a su paso por la interfase materno-fetal, y seguramente otros factores todavía no identificados. Otros mecanismos se unen a las alteraciones iniciales, como la liberación a plasma de partículas de células trofoblásticas, para resultar en una hiperactivación inmunitaria y endotelial generalizadas. La progresiva interacción mútua entre los diferentes mecanismos implicados conduce finalmente a un estado de hiperactivación de varios sistemas que se autoalimenta:

tanto estrés oxidativo como partículas trofoblásticas estimulan la síntesis endotelial de citoquinas proinflamatorias, y las citoquinas a su vez estimulan la generación de lipoperóxidos por parte de la placenta y el endotelio. El grado final del trastorno fisiopatológico es variable en cada mujer en función de la intensidad de los factores predisponentes, y en casos leves algunos de los componentes podrían hallarse mínimamente alterados. La enfermedad puede por tanto consistir en una disfunción mínima con manifestaciones clínicas leves, pero cuando las alteraciones fisiopatológicas son muy marcadas se produce finalmente lesión celular y muerte de las células endoteliales, con desestructuración de la pared vascular. Esto resulta en una exposición de la matriz extracelular subendotelial que acentúa aún más el estado de vasoespasmo e hipercoagulación generalizados, empeora la ya comprometida perfusión útero-placentaria y puede conducir a cuadros clínicos extremadamente graves. El carácter sistémico de estas alteraciones explica la alteración multiorgánica de la enfermedad, en la que la hipertensión es un signo característico pero una consecuencia más de los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia.

La preeclampsia es, por tanto, una combinación de isquemia placentaria y factores predisponentes maternos. Alteraciones basales en la regulación o metabolismo de los factores descritos en esta revisión y otros aún no identificados podrán seguramente explicar porqué algunas mujeres son más susceptibles que otras a desarrollar la enfermedad. Sea cual sea el factor o factores iniciales, el inicio de un desequilibrio probablemente potencia y conduce finalmente a los demás, en este complejo estado patológico que conocemos como preeclampsia. Nuestro conocimiento sobre la preeclampsia mejora por tanto cada día, pero esto no es suficiente aún para permitirnos actuar sobre el curso de este síndrome, que todavía no sabemos interrumpir de otra forma que finalizando la gestación y, por tanto, eliminando la placenta, el estímulo inicial.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PREECLAMPSIA

La lesión endotelial constituye la lesión fundamental de la preeclampsia, y en base a ésta se expli-

can todas las manifestaciones clínicas. Ahora bien, la preeclampsia es un cuadro extremadamente inconstante en su desarrollo, puede debutar con cualquiera de estas manifestaciones, y de la misma forma pueden estar ausentes algunas en cuadros extremadamente graves.

Hipertensión. Sistema cardiovascular

Como hemos comentado, la preeclampsia se caracteriza por un vasoespasmo generalizado, y la hipertensión es su consecuencia lógica, aunque inicialmente la gravedad de la misma no se corresponde siempre con el grado de lesión tisular en algunos órganos. El componente de vasoespasmo resulta en una compresión del espacio intravascular y un volumen plasmático reducido. Este es un concepto de gran importancia para el manejo clínico del cuadro en los casos graves. Mientras la gestación normal constituye un estado de aumento del volumen plasmático y baja resistencia arteriolar, la preeclampsia es un estado de reducción del volumen y alta resistencia. Por otra parte, la pérdida de la integridad vascular a nivel capilar y la hipoproteinemia constituyen dos factores determinantes para el desarrollo de edema extracelular. El edema pulmonar es una complicación posible, especialmente en el postparto por la gran movilización de fluidos, aunque en la práctica ocurre en una proporción muy baja de casos de preeclampsia grave.

Función renal. Proteinuria.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El endotelio glomerular es especialmente sensible, lo que explica la constancia de la proteinuria en la enfermedad, y presenta una lesión anatomopatológica característica, la endoteliosis glomerular. Sin embargo, el filtrado glomerular no se reduce de forma significativa en la preeclampsia. En casos graves, las lesiones microvasculares renales pueden conducir a fallo renal agudo, aunque ésta es una complicación poco frecuente. El sistema renina-angiotensina-aldosterona presenta marcadas alteraciones. Mientras que en la gestación normal los niveles de renina y angiotensina se encuentran elevados, secundariamente a la resistencia fisiológica del endotelio vascular a factores vasoactivos, en la preeclampsia se hallan disminuidos. Esto ha llevado a la conclusión de que no existen alteraciones primarias de este sistema en la preeclampsia, y que los cambios son reactivos a las modi-

ficaciones de la enfermedad sobre el volumen plasmático y la presión sanguínea.

Plaquetas. Hemólisis. Coagulación

Las plaquetas presentan unas características muy similares a las del endotelio vascular, por lo que los cambios descritos para el endotelio vascular son aplicables a las plaquetas. Existe hiperagregabilidad plaquetaria, con secuestro de plaquetas en la pared vascular, por lo que en la mayoría de casos existe una reducción significativa del recuento plaquetar y un aumento del tamaño medio, indicativo de la hiperproducción plaquetar. Cuando el grado de lesión vascular es importante, se produce hemólisis por destrucción de hematíes a su paso por arteriolas y capilares. El estado de hipercoagulabilidad fisiológico de la gestación normal se acentúa en la preeclampsia, pero es poco habitual el desarrollo de un síndrome de coagulación diseminada clínico. La alteración hepática grave o la asociación de desprendimiento de placenta incrementan mucho el riesgo.

Hígado

La lesión vascular a nivel hepático conduce al desarrollo de manifestaciones en los casos de preeclampsia grave. Normalmente asociada a dolor epigástrico y vómitos, la alteración más habitual es una necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina, que conduce a la característica elevación de transaminasas, considerada uno de los signos de preeclampsia grave. La rotura o el infarto masivo hepáticos son complicaciones fatales, pero en la actualidad muy infrecuentes.

La asociación de necrosis hepática con trombocitopenia y hemólisis se ha definido como síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*). Esta definición ha contado desde su inicio con detractores que afirman que no es más que una preeclampsia grave con tres manifestaciones características del cuadro grave, ya que no se ha podido demostrar de forma clara que estas mujeres presenten características diferentes como para ser consideradas un síndrome con fisiopatología diferente. En este sentido, es lógico que estos casos se asocien generalmente a muy mal pronóstico perinatal. Hasta en un 20% de pacientes, el síndrome se presenta inicialmente sin hipertensión o proteinuria, aunque en la mayoría de casos estos signos aparecen más tarde. Es posible que

las mujeres con preeclampsia grave y síndrome HELLP constituyan un grupo con especial susceptibilidad a la lesión hepática, aunque este extremo no se ha demostrado. Por último, es posible también que una pequeña parte de los síndromes HELLP se originen por otras causas, bien generalizadas o que afecten de forma primaria al hígado, con lo que la ausencia de hipertensión en este sentido no sería de extrañar. Por el momento y desde el punto de vista clínico, parece coherente considerar a los casos de síndrome HELLP como preeclampsias graves hasta que no se demuestre lo contrario.

Vasoespasm cerebral.

Manifestaciones neurológicas

El sistema vascular a nivel cerebral es extremadamente sensible en la preeclampsia. Un porcentaje muy elevado de mujeres con preeclampsia grave presentan un marcado vasoespasm cerebral. El grado de vasoespasm no siempre se correlaciona de manera clara con la tensión arterial, y hasta en un 20% la eclampsia puede debutar con cifras normales o límite de tensión arterial. Aparte del desarrollo de eclampsia y el riesgo de hemorragia cerebral, el área occipital presenta un porcentaje mayor de manifestaciones clínicas, al ser una zona intermedia entre dos territorios vasculares, y por tanto especialmente sensible a las situaciones de vasoespasm y reducción de la perfusión. Esto explica el claro predominio sobre otras manifestaciones, de fotopsias y escotomas e incluso ceguera cortical transitoria, en casos de preeclampsia grave.

CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR LA GESTACIÓN: PREECLAMPSIA E HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

La preeclampsia es una enfermedad extremadamente inconstante en su presentación clínica, y por tanto es esencial conocer de forma adecuada su fisiopatología, dado que el control de la gestante con hipertensión de carácter leve se orienta hacia la identificación precoz de los casos de verdadera preeclampsia, y, después del diagnóstico, de la detección precoz de una evolución a preeclampsia grave. El capítulo se estructura, desde un punto de vista clínico, con las tres situaciones con las que puede encontrarse el médico en un consultorio o una sala de urgencias.

Gestante con hipertensión leve (140-160/90-110 mm Hg): hipertensión gestacional y preeclampsia leve

El primer paso es establecer el tipo y la severidad de la misma. Es mucho más importante un adecuado control clínico que el tratamiento antihipertensivo, que por otra parte no estará indicado en la mayoría de los casos. Una conducta inicial razonable sería:

- Control 1-2 veces/día de la presión arterial (PA).
- Proteinuria en orina de 24 horas (identificación de preeclampsia).
- Analítica general (marcadores de gravedad de preeclampsia): ácido úrico, recuento de plaquetas, transaminasas y marcadores de hemólisis (GOT, LDH, esquistocitos).
- Control de bienestar fetal (monitorización de frecuencia cardíaca fetal (FCF), Doppler uteroplacentario y perfil biofísico fetal).

Hipertensión gestacional (HTA leve, proteinuria negativa, no signos analíticos de preeclampsia)

- Se acepta de manera prácticamente unánime que no se requiere tratamiento hipotensor,
- Seguir control PA/1-3 días y proteinurias semanales (descartar posible preeclampsia que debute sin proteinuria). Si la PA evoluciona a valores de hipertensión grave, aún sin proteinuria, se orientará el caso como una preeclampsia.

Preeclampsia leve (PA leve + proteinuria, resto analítica normal)

- Ingreso: no imprescindible si 1) feto en buen estado e hipertensión leve, 2) el equipo médico tiene experiencia y 3) la paciente sigue adecuadamente las indicaciones médicas. Ante la duda, ingresar para asegurar control.
- Control estricto: la parte más importante del manejo de estas pacientes, ya que la enfermedad puede empeorar bruscamente. Una importante proporción de preeclampsias graves presentan signos analíticos aislados de empeoramiento (aumento de proteinuria o disminución de plaquetas) días antes de debutar de forma súbita con hipertensión grave, y sin un adecuado control no serán detectados.
 - Control PA mínimo 2/día.
 - Proteinuria cualitativa diaria y en orina de 24 horas 1-2/semana.

– Control marcadores de gravedad + p. coagulación y PDF 1-2/semana.

– Tratamiento:

- Reposo: aunque obviamente no modifica el curso o progresión de la enfermedad *per se*, parece razonable y es práctica común que una mujer con preeclampsia debe seguir reposo, como mínimo relativo, y evitar actividades o situaciones estresantes.
- Hipotensores: en la práctica es habitual tratar a las mujeres con preeclampsia leve, aunque numerosos estudios han aportado evidencias de que el tratamiento hipotensor no previene o modifica el curso de la enfermedad ni se obtiene ningún beneficio fetal. En grupos con experiencia, se suele intentar no tratar, lo que permite observar mejor la evolución de la PA, y se intenta individualizar las decisiones. En general, los criterios para tratar o no son parecidos a los enumerados respecto al ingreso, y ante la duda o en pacientes en las que no se pueda realizar un control adecuado quizás sea más prudente tratar. En mujeres con tensiones cercanas a la hipertensión grave también parece razonable iniciar tratamiento. Los posibles tratamientos son inicialmente por vía oral: labetalol 50 mg/6 h, o hidralazina 10 mg/6 horas, aumentando 50 mg y 10 mg respectivamente hasta conseguir un control de la tensión alrededor de valores de 140/90 mm Hg. Otras pautas: metildopa 250 mg/12 h, nifedipina 10-20 mg/6-8 h. Contraindicados: atenolol e inhibidores de la ECA. Es esencial si se trata con hipotensores extremar el control de la tensión arterial, ya que la reducción excesiva de la presión arterial tiene consecuencias negativas para la perfusión utero-placentaria.
- Otros tratamientos: no tiene ninguna utilidad establecer dieta sin sal, y excepto en casos excepcionales nunca deben utilizarse diuréticos (ver comentario más adelante).
- Finalización de la gestación: a término (a partir de 37 semanas) y según el protocolo habitual del centro. Contraindicación absoluta de la utilización de uterotónicos ergóticos por el riesgo de crisis hipertensiva.

- Seguimiento postparto: como mínimo hasta normalización de cifras de tensión arterial.

Preeclampsia grave

Patología potencialmente muy grave que puede progresar de forma brusca a un deterioro de madre y/o feto. Las complicaciones más frecuentes se citan en la tabla II. Es esencial iniciar un tratamiento precoz y un seguimiento estricto con el fin de prevenir las potenciales complicaciones graves maternas y obtener un hijo vivo en las mejores condiciones posibles. Aunque estrictamente una preeclampsia grave puede presentar cifras de hipertensión leve, nos referiremos aquí al manejo de la preeclampsia con hipertensión grave persistente, que constituye el cuadro habitual en las urgencias médicas. Ante una hipertensión de carácter grave, el primer objetivo es controlar la tensión arterial y prevenir las convulsiones maternas. Por tanto:

1º Tratamiento hipotensor

- Monitorización PA.
- Inicio inmediato de tratamiento intravenoso.
- Objetivo: mantener la presión diastólica entre 90 y 105 mmHg (descensos bruscos pueden producir la muerte fetal).

Pautas:

Dosis de inicio: labetalol 50 mg (o hidralazina 10 mg)/bolus o en 10 min/iv hasta reducir la tensión al rango deseado.

Pautado: labetalol 50-600 mg/6 h o hidralazina 10-50 mg/6 h. Una pauta útil es iniciar tratamiento con labetalol (50 mg/6 h) y aumentar la dosis en intervalos de 50 mg. A partir de 200 mg/6 h se asocia hidralazina (10 mg/6 h) que se aumentará de forma paralela al labetalol en intervalos de 10 mg.

Otros grupos utilizan con buenos resultados otros hipotensores: metildopa, nifedipina y, de forma más reciente, ketanserina. El uso de nifedipina parece más popular que el de hidralazina en Estados Unidos, pero en Europa la mayoría de grupos utilizan hidralazina y/o labetalol. En Europa principalmente se ha popularizado también la utilización de ketanserina, que puede considerarse una alternativa terapéutica válida. De hecho, más que un hipotensor en concreto, lo relevante es utilizar fármacos con los que se tenga experiencia y con bajo riesgo de hipotensión brusca. En nuestra opinión, si un grupo obtiene buenos

TABLA II COMPLICACIONES DE LA PREECLAMPSIA GRAVE Y ECLAMPSIA

<i>Riesgos maternos</i>	<i>Riesgos fetales</i>
Convulsiones (eclampsia)	RCIU grave
Hemorragia cerebral	Hipoxia
Desprendimiento de placenta	Acidosis
CID	Prematuridad
Edema pulmonar	Muerte fetal
Fallo renal	Secuelas neurológicas graves
Hemorragia hepática	

resultados respecto al control de la hipertensión con un hipotensor de los descritos, no existen razones para variar sus protocolos clínicos en este sentido.

2º Tratamiento anticonvulsivante

Sulfato de magnesio: utilizado durante décadas, recientemente varios ensayos clínicos han demostrado científicamente su utilidad y superioridad respecto a otros anticonvulsivantes en la prevención o tratamiento de la eclampsia.

Dosis: 4 g bolus iv + 1 g/h/iv. Control estricto horario de reflejos, frecuencia respiratoria y diuresis. Magnesemia cada 2-6 h (niveles terapéuticos 4,8-9,6 mg/dl). Disponer de gluconato cálcico (1 g en 3-4 min/iv) en caso de hipermagnesemia comprobada analíticamente o sospecha clínica. En caso de anestesia general puede potenciar el efecto de los relajantes musculares. Debe mantenerse hasta 48 horas postparto como mínimo.

3º Monitorización del estado fetal

Ante:

- Una hipertensión no controlable médicamente,
- La presencia de pródromos de eclampsia (cefalea intensa, alteraciones visuales, aspecto estuporoso franco, o hiperexcitabilidad que no cede con sulfato de magnesio).
- Signos de sufrimiento fetal agudo grave.

Debe finalizarse el embarazo de forma inmediata independientemente de la edad gestacional.

En ausencia de estos supuestos, y si se consigue controlar la hipertensión, la actitud que parece más razonable en base a la experiencia actual es:

- Gestación de más de 34 semanas: finalización del embarazo de la forma más coordinada posible con los servicios implicados para asegurar el mejor resultado materno y neonatal, lo que implica valorar el traslado de centro.
- Gestación de menos de 34 semanas: se debe intentar prolongar la gestación al menos 48 horas, con el fin de realizar una dosis completa de maduración pulmonar fetal con corticoides. El control consistirá en:
 - Monitorización PA y hemodinámica, incluyendo oximetría y presión venosa central.
 - Control materno estricto:
 - Plaquetas, perfil hepático, hemólisis, p.coagulación y PDF.
 - Diuresis, balance hídrico.
 - Aparición de clínica neurológica, dolor abdominal o vómitos.
 - Proteinuria 24 horas.
 - Control bienestar fetal estricto.

Después de 48 horas, si el estado materno y fetal es estable, no está estrictamente indicado finalizar gestación, si puede disponerse de una unidad de vigilancia intensiva materno-fetal en un centro con experiencia. El manejo y decisiones en estos casos son completamente individualizados en base a la disponibilidad de recursos y la experiencia.

Otros aspectos:

- Diuréticos: nunca deben utilizarse como hipotensores, la preeclampsia es una enfermedad hipovolémica. Sólo en caso de edema agudo de pulmón, fallo cardíaco u oliguria (< 400 ml/24 h). Furosemida 20-40 mg en bolus o pauta, según la evolución bajo estricta monitorización de diuresis y estado hemodinámico.
- Anestesia: puede realizarse anestesia regional si no existe contraindicación a la misma (pruebas de coagulación normales muy recientes) y no existen pródromos de eclampsia que aconsejen anestesia general.

Consideración final: muchos casos de preeclampsia grave han debutado horas o incluso días antes con clínica inespecífica como cefalea, alteraciones visuales o dolor abdominal. Ante una mujer con hipertensión leve y con cualquier manifestación clínica de aparente origen digestivo o neurológico es importante descartar adecuadamente una posible evolución a preeclampsia grave.

Eclampsia

Si existía diagnóstico previo de hipertensión o preeclampsia no hay dificultad en establecer el diagnóstico, pero esto no siempre es así. Después de una convulsión en una embarazada no conocida como hipertensa previamente, los dos diagnósticos más probables son crisis epiléptica o preeclampsia grave complicada con eclampsia. Una PA normal no descarta absolutamente la eclampsia, pero en estos casos el tratamiento con fenitoína, aunque de forma inferior al sulfato de magnesio, es también efectivo en la prevención de nuevas crisis.

En caso de duda debe intentarse descartar lo antes posible un diagnóstico de eclampsia porque, a diferencia de en el caso de una crisis epiléptica, ésta es indicación de finalizar inmediatamente la gestación, aunque las cifras de PA en ese momento sean de hipertensión leve o haya un control clínico aparente. Este no es un criterio universalmente aceptado, especialmente en países con alta incidencia de eclampsia, pero creemos que en nuestro medio, dada la rareza del cuadro y la imposibilidad de prevenir con seguridad absoluta nuevas convulsiones y otras potenciales complicaciones graves asociadas, una muerte materna o el desarrollo de secuelas neurológicas permanentes en una mujer ya diagnosticada, constituyen riesgos difícilmente justificables en base a mejorar el pronóstico fetal prolongando la gestación.

El manejo será el mismo que el de la preeclampsia grave con crisis hipertensiva. Debe iniciarse inmediatamente tratamiento anticonvulsivante (pauta: sulfato de magnesio 4 g/iv bolus y 2 g/iv/h) y controlar la tensión con hipotensores vía endovenosa. Al igual que en los casos de preeclampsia grave, y como norma general, es preferible perder unos minutos e incluso pocas horas si con ello se consigue estabilizar a la paciente al máximo, lo que incluye una valoración clínica y analítica lo más completas posible. Precipitarse a realizar una cesárea urgente sin una adecuada terapia anticonvulsivante o sin descartar una coagulopatía, por poner dos ejemplos habituales, puede contribuir a empeorar la ya comprometida situación materna. No es descabellado tampoco realizar un traslado de la paciente si se puede realizar en condiciones de seguridad, en poco tiempo, y con ello se accede a un nivel terciario. En caso contrario, el traslado se realizaría después de la extracción fetal.

POSTPARTO DE LA PREECLAMPSIA GRAVE Y ECLAMPSIA

Es el período de máximo riesgo para el desarrollo de edema agudo de pulmón. Por otro lado, una parte importante de las complicaciones neurológicas en la actualidad se concentran en el postparto. Por tanto, seguir control estricto con monitorización hemodinámica y sedación hasta al menos 48 horas después de normalizar tanto la tensión como los eventuales marcadores de gravedad alterados (plaquetas y coagulación, transaminasas, proteinuria).

PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

En los últimos años se ha generalizado entre muchos clínicos la idea de que el tratamiento con aspirina a bajas dosis o los suplementos de calcio reducirían la incidencia de preeclampsia. En esto ha influido sin duda la difusión de varios estudios realizados en pequeñas muestras de pacientes que sugerían la utilidad de estas conductas.

Respecto a la aspirina, los resultados de los primeros ensayos clínicos aleatorizados, realizados todos ellos en un solo centro, sugerían reducciones tan importantes como del 70% en el riesgo de preeclampsia con la utilización de aspirina a dosis anticoagulantes. Sin embargo, los estudios multicéntricos han aportado datos que no permiten apoyar el uso de la aspirina. En total estos estudios incluyen más de 25.000 pacientes. Ninguno de ellos ha podido demostrar en ningún tipo de paciente una diferencia significativa que sugiera el beneficio de utilizar aspirina para la prevención de la preeclampsia. La base de datos Cochrane ha evaluado recientemente el tema, y confirma que el beneficio obtenido con la aspirina es marginal y el número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso de preeclampsia es muy elevado. El principal problema es la selección de casos. Es muy difícil obtener un beneficio medible tratando a toda la población, o a todas la nulíparas, en una patología con una incidencia tan baja. Sin embargo, si se pueden definir grupos de riesgo con incidencias de preeclampsia de más del 10% la probabilidad de demostrar un efecto sería mucho mayor. En este sentido, una reciente revisión Cochrane sugiere que si se seleccionan mujeres de riesgo por un Doppler de arteria uterina positivo a las 24 semanas, el impacto podría aumentar mucho, y el número de pacientes necesario para evitar un caso se re-

duce a 16. Existen varios estudios amplios en esta dirección y es posible que en los próximos años se disponga de resultados.

Respecto al calcio, existen en este momento amplios ensayos clínicos publicados que demuestran que la utilización de suplementos de calcio no representa ningún beneficio para reducir la incidencia de preeclampsia en poblaciones de mujeres nulíparas sin ningún déficit nutricional. Conviene remarcar que la administración de calcio en poblaciones con déficit en la ingesta sí parece reducir la incidencia de preeclampsia, de acuerdo a un reciente estudio. Desde un punto de vista fisiopatológico esta idea es lógica, pero en este caso no estaríamos hablando de prevención de preeclampsia, si no de corrección de un déficit que predispone a desarrollar una enfermedad.

En este mismo sentido se podrían situar otros estudios aleatorizados publicados, que evalúan el aporte suplementario de oligoelementos, como zinc o magnesio, o de aceites de pescado con lípidos supuestamente beneficiosos al ser difícilmente oxidables. Ninguno de estos estudios ha podido demostrar diferencias razonables como para justificar la administración de suplementos para prevenir la preeclampsia. En nuestra opinión, la patogénesis de la preeclampsia no se conoce de forma definida, pero parece evidente que diferentes factores de riesgo a varios niveles interactúan en el desarrollo de la enfermedad, y esta interacción es probablemente variable en diferentes pacientes. Si se consiguen caracterizar déficit concretos asociados a un aumento del riesgo de la enfermedad, la utilización de políticas para corregir estos déficit parece tener sentido, pero la utilización indiscriminada de sustancias en poblaciones con niveles adecuados de las mismas tendrá seguramente pocas probabilidades de tener éxito.

Quizás la aspirina y el calcio actuarían a niveles más comunes de la enfermedad, y más independientes de los factores de riesgo, como las alteraciones en los mecanismos moleculares que regulan el tono vascular y la coagulación. Sin embargo, parece lógico pensar que hasta que no se defina de forma más precisa la patogénesis de la enfermedad, y probablemente hasta que no consigamos identificar de forma razonablemente eficaz aquellas pacientes con un riesgo elevado de desarrollar una preeclampsia, la prevención de la preeclampsia mediante la utilización sistemática de cualquier modalidad terapéutica en la población general parece muy improbable.

Por tanto y como conclusión general, en base a la evidencia disponible hasta el momento, y a la espera de nuevos resultados, no está indicada la administración de aspirina, calcio o suplementos nutricionales a ninguna mujer gestante con el fin de prevenir una preeclampsia, fuera de su uso en protocolos de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perry IJ, Beevers DG. The definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;**101**:587-91.
2. Grupo de Consenso sobre Estados Hipertensivos del Embarazo. Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 1999.
3. Roberts JM, Redman CWG. Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;**341**:1447-51.
4. Zuspan FP. *The hypertensive disorders of pregnancy: Report of a WHO study group*. Technical Report Series 758: Geneva, WHO, 1987.
5. Consensus Report. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1990;**163**:1689-1712.
6. Brown MA, Buddle ML. The importance of nonproteinuric hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 1995;**14**:57-65.
7. Brossens I. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;**4**:573-93.
8. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002;**346**:33-8.
9. Gratacós E, Torres PJ, Cararach V, Quintó L, Alonso PL, Fortuny A. Does the use of contraception reduce the risk of pregnancy-induced hypertension? *Hum Reprod* 1996;**11**:2138-41.
10. Gratacós E. Inmunología, estrés oxidativo y preeclampsia. *Prog Obstet Ginecol* 1999;**42**:267-81.
11. Davidge ST, Signorella AP, Hubel CA, Lykins DL, Roberts JM. Distinct factors in plasma of preeclamptic women increase endothelial nitric oxide and prostacyclin. *Hypertension* 1996;**28**:758-764.
12. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;**37**(3):240-9.
13. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**180**:499-506.
14. Williams DJ, De Swiet M. The pathophysiology of preeclampsia. *Intensive Care Med* 1997;**23**:620-9.
15. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:1275-8.
16. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brossens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;**93**:1049-59.
17. The Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;**345**:1455-63.
18. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;**98**(5 Pt 1):861-6.
19. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;**3**:CD001059.
20. Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;**2**:CD000492.

Preeclampsia: ¿Es posible su prevención?

E. Lurba

La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica caracterizada por la existencia de daño endotelial que precede al diagnóstico clínico⁽¹⁾. Se estima que afecta entre un 1-2% de los embarazos en nuestro medio, y es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y neonatal. En la actualidad el único tratamiento definitivo es la finalización de la gestación. Por ello, uno de los principales objetivos de la investigación en preeclampsia es el de la detectar las pacientes con riesgo al desarrollo de la enfermedad y la de diseñar posibles intervenciones que permitan su prevención.

Cualquier medida preventiva en medicina pretende evitar que un determinado proceso patológico se inicie (prevención primaria) o bien, revertir, contrarrestar o enlentecer los mecanismos fisiopatológicos responsables antes de que la enfermedad sea clínicamente aparente (prevención secundaria). La prevención primaria de cualquier enfermedad requiere el conocimiento de la etiología. En la preeclampsia, la etiología y los mecanismos responsables de la patogénesis aún no se conocen con exactitud. La alteración en el proceso de invasión trofoblástica es uno de los factores fisiopatogénicos clave⁽²⁾, sin embargo no es suficiente para explicar la disfunción endotelial y el síndrome clínico que aparece en la circulación materna. Parece ser que factores constitucionales maternos explicarían la susceptibilidad individual a padecer la enfermedad en el contexto de la alteración en la perfusión placentaria de distinto grado. La teoría más aceptada en la actualidad es que la preeclampsia es una enfermedad multietiológica con vías fisiopatogénicas he-

terogéneas, que pueden contribuir en distinto grado al desarrollo de la enfermedad. La heterogeneidad de la preeclampsia dificulta enormemente el conocimiento de la fisiopatología, básicamente por la dificultad en discernir los factores contribuyentes al desarrollo de la enfermedad y por tanto, elaborar hipótesis que permitan obtener terapéuticas diseñadas según la posible etiología.

En este capítulo intentamos resumir los datos existentes en la literatura acerca de las posibles estrategias encaminadas a la prevención de la preeclampsia. Existen numerosos ensayos clínicos randomizados que han llevado a la idea de que la prevención de la preeclampsia es posible.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria pretende evitar el desarrollo de una enfermedad. La prevención primaria tan solo es posible si se conocen las causas de la misma. En el caso de la preeclampsia la única forma de evitar que la enfermedad ocurra es evitando la gestación. Si bien, existen numerosos factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad en el caso de embarazo, sobre los que teóricamente podría ser posible alguna intervención previa para disminuir el riesgo. En la tabla I mostramos los factores de riesgo clásicamente reportados en relación con la preeclampsia. De todos ellos, la prevención primaria podría establecerse a varios niveles.

Adaptación inmunológica: una de las posibles hipótesis para explicar la etiología de la preeclampsia es

TABLA I RESUMEN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA

Factores de riesgo en relación a la pareja	Nuliparidad / primopaternidad Exposición limitada al espermatozoides, inseminación de donante Padre que ha dado lugar previamente a gestación con preeclampsia
Factores de riesgo maternos	Antecedente de preeclampsia Edad materna elevada, gran intervalo entre gestaciones Historia familiar Donación de ovocitos
Enfermedad materna subyacente	Hipertensión crónica Enfermedad renal Obesidad, Sdr. de resistencia a la insulina Diabetes tipo 1 y Diabetes gestacional Trombofilias (resistencia proteína C activada (F V de Leyden) déficit de proteína S) Síndrome antifosfolípido
Factores de riesgo asociados a la gestación	Embarazo múltiple Mola hidatiforme Anomalías cromosómicas (trisomía 13, triploidía) Hidrops fetal

la mala adaptación materna al trofoblasto relacionado con la exposición a antígenos paternos⁽³⁾. La preeclampsia es 10 veces más frecuente en el primer embarazo. También aumenta el riesgo si la gestación se ha obtenido por inseminación artificial con semen de donante o tras donación de ovocitos. Por otro lado, el cambio de pareja supone equiparar el riesgo con una gestante nulípara⁽⁴⁾. Se ha descrito la relación de la exposición al semen del futuro padre y el riesgo de la enfermedad, así es mayor cuanto menor ha sido la exposición previa a la gestación⁽⁵⁾. Sin embargo, no son posibles métodos de intervención a estos niveles, más que la contracepción para evitar la gestación.

Tabaquismo: El tabaquismo se ha asociado a una disminución del 30-40% del riesgo de padecer preeclampsia. Esta disminución del riesgo es para aquellas mujeres que dejaron de fumar previamente al inicio de la gestación, ya que en las que continuaban con el hábito, no disminuyó el riesgo, es más, las complicaciones asociadas como bajo peso o desprendimiento de placenta fueron mayores⁽⁶⁾. Por tanto, una medida posible en la prevención primaria es la de recomendar el cese del hábito al planear la gestación.

Obesidad: el índice de masa corporal previo a la gestación mayor de 29, aumenta 4 veces el riesgo de padecer la enfermedad. La obesidad está directamen-

te relacionada con la resistencia a la insulina⁽⁷⁾, otro de los factores de riesgo a padecer preeclampsia. El aumento de la obesidad en los países desarrollados probablemente tendrá un impacto sobre la prevalencia de la enfermedad. Así, sería recomendable la disminución de peso antes de la gestación como medida de prevención.

Diabetes: Se estima que el riesgo de preeclampsia en la mujeres con diabetes pregestacional está alrededor del 20%⁽⁸⁾ y en las diabéticas gestacionales en el 9%⁽⁹⁾. El riesgo está directamente relacionado con la severidad de la enfermedad y con los niveles de glucemia a lo largo de la gestación. Por lo tanto, un buen control metabólico previo a la gestación en la diabetes mellitus es recomendable como medida preventiva.

Trombofilias maternas: las trombofilias maternas congénitas o adquiridas tienen mayor riesgo a desarrollar preeclampsia⁽¹⁰⁾. Se cree que la trombosis intravascular en la placenta podría tener un papel en la etiopatogenia de la enfermedad en estos casos⁽¹¹⁾. En varios estudios retrospectivos se ha descrito que aproximadamente el 40% de las mujeres con antecedentes de preeclampsia severa presentan algún tipo de trombofilia, 4 veces más que la población general^(11, 12). Sin embargo, otros estudios no han ratificado dicha aso-

TABLA II PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA CON DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS. PROBABILIDAD PRE-TEST, LIKE-HOOD RATIO Y PROBABILIDAD POST-TEST PROBABILITIES⁽²⁸⁾

<i>Población</i> <i>N=12994</i>	<i>Pre-test %</i> <i>(95%CI)</i>	<i>Likelihood ratio</i> <i>(95% CI)</i>	<i>Post-test %</i> <i>(95% CI)</i>
Bajo riesgo	3,5 (3,1-3,9)	6,4 (5,7-7,1)	18,8 (16,4-21,5)
Alto riesgo	9,8 (7,9-11,8)	2,8 (2,3-3,4)	23,5 (18,6-29,2)

ciación^(13,14). Estudios no randomizados sugieren que la profilaxis con heparina de bajo peso molecular estaría justificado en estas pacientes⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Por tanto, una de las medidas aplicables sería la del tratamiento con heparina de bajo peso molecular a lo largo de la gestación a aquellas mujeres con trombofilias. No está justificado el cribado de trombofilias en las gestantes de bajo riesgo, sin embargo es recomendable ante el antecedente de preeclampsia y/o retraso de crecimiento de inicio precoz en la gestación anterior.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Detección precoz

Para que cualquier medida encaminada a la prevención secundaria de una enfermedad sea eficaz es importante que se dispongan de métodos para la detección precoz de las pacientes de riesgo. Durante los últimos treinta años se han propuesto numerosos tests clínicos, biofísicos o bioquímicos para la detección precoz de las mujeres con riesgo al desarrollo de PE. Dicho test debe de ser fácil de realizar, accesible a toda la población, no invasivo y con capacidad de detectar a las pacientes de riesgo con la suficiente antelación como para tener la posibilidad de aplicar un tratamiento preventivo. No existe en la actualidad una prueba diagnóstica que cumpla estas expectativas, sin embargo el test que hasta el momento parece ser el que se acerca a estas premisas es la realización del Doppler de las arterias uterinas durante el segundo trimestre de la gestación. El Doppler de las arterias uterinas refleja la perfusión placentaria y se ha correlacionado con el grado de invasión trofoblástica⁽¹⁹⁾. Estudios realizados en los últimos 25 años muestran como las pacientes en las que no se ha establecido una circulación utero-placentaria de baja resistencia presentan mayor riesgo de preeclampsia, RCIU, muerte intraú-

tero o desprendimiento de placenta⁽²⁰⁻²⁷⁾. Chien y cols., en una revisión exhaustiva de la literatura que incluía a 12.994 gestantes, mostró que el riesgo de padecer la enfermedad si el test era positivo del 18,8% en la población de bajo riesgo y del 23,5% en la población de alto riesgo (Tabla II)⁽²⁸⁾. Otro estudio sobre 8.335 mujeres de bajo riesgo⁽²⁹⁾, demostró que la sensibilidad del test aumenta si nos referimos a la posibilidad de detectar a las pacientes con riesgo a padecer preeclampsia y/o RCIU antes de las 32 semanas, cuando las repercusiones al nivel de mortalidad y morbilidad fetal son mayores. La combinación del Doppler de las arterias uterinas con los factores de riesgo maternos parece que aumenta de forma importante la sensibilidad y la especificidad del test⁽³⁰⁾. Aunque aún existe controversia acerca de la utilidad del Doppler de las arterias uterinas en la predicción de la preeclampsia y a su aplicación en la práctica clínica, parece que es un test que permite identificar a un grupo de pacientes con alto riesgo de mal resultado perinatal en relación con la deficiente invasión trofoblástica antes de las 32 semanas, cuando las repercusiones a nivel de morbilidad neonatal son mayores. El Doppler de las arterias uterinas es el test de cribado que se ha utilizado de forma mayoritaria en los estudios que evaluaron métodos de prevención de la enfermedad. Por tanto, y a pesar de que su utilización en los protocolos de control de las gestantes de bajo riesgo no está aún suficientemente justificada, es por el momento el test de elección en caso de que se planteen en el futuro estrategias preventivas en la población general.

Intervenciones terapéuticas preventivas

En esta revisión vamos a resumir los datos que se disponen en la literatura acerca de los tratamientos propuestos para la prevención de la enfermedad. En la tabla III se resumen las medidas preventivas evaluadas.

TABLA III RESUMEN DE LOS MÉTODOS PROPUESTOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

	<i>Reducción del riesgo de preeclampsia</i>	<i>Recomendación</i>
Dieta y ejercicio (I)	No	Evidencia insuficiente*
Restricción de sal o proteínas (II)	No	No recomendado*
Mg/Zn (I)	No	No recomendado*
Aceite de hígado de pescado (I)	No	Evidencia insuficiente
Calcio (I)	Reducción en las pacientes de alto riesgo o con déficit de Ca	Poblaciones con baja ingesta de Ca o bien en pacientes con HTA crónica
AAS a bajas dosis (I)	Reducción del 15% en la población de alto riesgo	A consideración en la población de alto riesgo
Heparina (III)	Reducción en mujeres con enfermedad renal o trombofilias	Falta de estudios randomizados en la población general, no se recomienda
Vitaminas antioxidantes (II)	Reducción en mujeres de alto riesgo	No existe suficiente evidencia para recomendar su uso*

*Niveles de evidencia (I-IV) definidos por la US preventive Task Force; *Evidencia insuficiente, muestras pequeñas o resultados no concluyentes.*

De todas ellas, en este capítulo vamos a exponer los datos en relación con el tratamiento con aceite de hígado de pescado, calcio, aspirina a bajas dosis y antioxidantes.

Aceite de hígado de pescado

El aceite de pescado contiene ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados β -3 derivados del ácido linoleico (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico). Los β -3 originan un cambio en la síntesis de prostanoïdes que da lugar a la inhibición del tromboxano A2 de las plaquetas, disminuyendo los efectos vasoconstrictores y trombóticos y por tanto, corrigiendo el desequilibrio con las prostaciclina (PGI2) característico de la preeclampsia⁽³¹⁾. El estudio más antiguo, publicado en 1946 combinaba aceite de hígado de pescado con un complejo de vitaminas y micronutrientes, mostró un efecto beneficioso en la prevención de la preeclampsia. Posteriormente, Onwude y cols.⁽³²⁾ en un estudio randomizado que incluyó a 233 mujeres con gestaciones de riesgo no evidenció la disminución de la incidencia de preeclampsia ni de retraso de crecimiento intrauterino entre los grupos de estudio. Estos resultados coinciden con otros estudios publicados posteriormente, Olsen y cols.⁽³³⁾ encontraron que el aceite de hígado de pescado era útil para alargar las semanas de gestación y aumentar el peso

fetal, pero no demostró efecto alguno sobre la incidencia de preeclampsia o hipertensión gestacional. Por otro lado, la combinación de aceite de hígado de pescado con calcio demostró una reducción en el desarrollo de preeclampsia en un estudio realizado en un pequeño grupo de pacientes de alto riesgo⁽³⁴⁾. En conjunto, los estudios publicados hasta el momento muestran que los suplementos de aceite de hígado de pescado no son un tratamiento efectivo para la prevención de preeclampsia.

Calcio

El calcio es el micronutriente que se ha estudiado de forma más exhaustiva con relación al desarrollo de preeclampsia. Estudios epidemiológicos y randomizados en población adulta no gestante sugieren que la cantidad de calcio de la dieta puede influir en la etiología, en la prevención y en el tratamiento de la hipertensión arterial⁽³⁵⁾. Una revisión de 33 estudios randomizados realizados sobre la población general de bajo riesgo, mostró una disminución de las cifras de presión arterial sistólica en la con ingesta de 1.000-2.000 mg Ca⁽³⁶⁾. En el embarazo, los requerimientos de calcio aumentan en 300 mg/d⁽³⁷⁾. Esta necesidad se contrarresta por un aumento de la absorción intestinal de calcio durante la gestación⁽³⁷⁾. Se calcula que los requerimientos de calcio de la dieta en la mujer en edad

reproductiva son de 1.000 mg/día y en la adolescencia de 1.300 mg/día. La relación de la deficiencia de calcio y la patogénesis de la preeclampsia no es clara. Se ha postulado que el calcio afecta la contractibilidad del músculo liso bien directamente, o bien a través de la producción de otros agentes vasoactivos como el óxido nítrico, prostaciclina o angiotensina⁽³⁸⁾.

Existen numerosos estudios en la literatura que evalúan los efectos de suplementos de calcio durante la gestación. La mayoría de los estudios epidemiológicos han reportado una relación inversa entre el consumo de calcio en la dieta y la incidencia de enfermedad hipertensiva del embarazo⁽³⁹⁾. Dichas evidencias epidemiológicas han sido evaluadas en una revisión de la Cochrane Library⁽⁴⁰⁾ de 11 estudios randomizados que implicaron a 6894 mujeres. Aunque algunos de los estudios evaluados incluyeron gestantes con riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia, como mujeres con hipertensión arterial crónica, la mayoría de ellos fueron realizados en población de bajo riesgo. En conjunto, la suplementación con calcio mostró una reducción del 32% de la incidencia de preeclampsia respecto a las mujeres de la rama placebo. Así mismo, mostró una disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica media en las gestantes con ingesta de calcio. Sin embargo, es importante señalar que el efecto beneficioso del calcio parece centrarse en el grupo de mujeres con una dieta pobre en calcio, que en su mayoría provenían de estudios realizados en población de países en vías de desarrollo. Por otro lado, la reducción de la incidencia de preeclampsia no logró disminuir el riesgo de mortalidad perinatal, ya que la disminución de la incidencia de preeclampsia grave y precoz apenas se modificó. En la población de riesgo, como las pacientes con HTA crónica previa a la gestación, el efecto protector del calcio se basó en la disminución de la presión arterial sistólica y diastólica respecto a las gestantes normotensas⁽⁴¹⁾.

Por otro lado, la mayoría de los estudios evaluados no encontraron efecto sobre el peso al nacer, la incidencia de aborto o muerte fetal⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. La revisión de la Cochrane⁽⁴⁰⁾, demostró un efecto positivo sobre el incremento del peso al nacer, básicamente relacionado con una prolongación de la gestación y no por un efecto directo sobre el crecimiento fetal.

Quedan todavía muchas cuestiones por resolver en este campo, como determinar si existe una alteración

en la absorción del calcio en las mujeres que desarrollan preeclampsia o el mejor momento para iniciar la ingesta de suplementos de calcio durante la gestación o bien si el calcio que proviene de la ingesta de los alimentos es más efectivo que los suplementos farmacológicos. Se requieren más estudios para investigar la relación del calcio con la fisiopatología de la preeclampsia. El hecho que los suplementos de calcio durante la gestación afecten básicamente la incidencia de la preeclampsia de aparición tardía, sumaría evidencia a la posibilidad de que los mecanismos fisiopatológicos para la PE de aparición precoz, más grave y con mayores repercusiones materno-fetales, y la PE tardía, fuesen distintos. Asimismo, la escasa repercusión del calcio sobre la incidencia de RCIU, indicaría su escaso valor en la prevención de la alteración de la perfusión placentaria. Por lo tanto, su papel se basaría posiblemente en mejorar o aminorar el componente materno en los mecanismos patogénicos de la preeclampsia, que predispondría a padecer la enfermedad en presencia de embarazo, probablemente a través de la regulación del músculo liso endotelial y el control de la reactividad vascular.

Como conclusión, la evidencia actual sugiere un posible efecto positivo del incremento de la ingesta de calcio en la prevención de la enfermedad hipertensiva del embarazo. Sin embargo, hasta hoy, no disponemos de suficientes datos para aconsejar la suplementación universal con calcio durante el embarazo. En población gestante española los niveles de calcio alcanzan los niveles recomendados por la FDA durante el embarazo. La opinión general es la de recomendar el suplemento de calcio en mujeres de alto riesgo, como las madres de países en vías de desarrollo, adolescentes, mujeres con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y en subgrupos de población con ingesta pobre en calcio.

Aspirina

Uno de los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia es el desequilibrio entre la producción de prostaciclina y tromboxano A₂, de tal manera que existe un relativo aumento del tromboxano A₂ producido por las plaquetas que explicaría la vasoconstricción característica de la fase clínica de la enfermedad. El ácido acetil salicílico (AAS) inhibe el enzima que da lugar al TX-A₂ en las plaquetas y en el endotelio (la ciclo-oxigenasa), y por tanto, disminuye la síntesis de

TX. Así pues el tratamiento con ASS podría evitar la vasoconstricción y la hipercoagulabilidad características de la enfermedad. Esta hipótesis es la que a llevado a pensar que la AAS podría prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad. Hasta el momento, los resultados de la mayoría de los estudios randomizados, muestran un efecto beneficioso de la AAS en la prevención de la preeclampsia. En una revisión sistemática reciente realizada por la Cochrane⁽⁴⁵⁾ sobre 2.9331 mujeres incluidas en 32 estudios, demostró que el uso de la ASS disminuyó el riesgo de presentar preeclampsia en un 15% (*relative risk* 0,85; 95% CI/0,78-0,92/). Dicho resultado era independiente del riesgo de base de la paciente al desarrollo de la enfermedad. Además, el uso de AAS, disminuyó el riesgo de parto prematuro (antes de las 37 semanas) en un 7% y el riesgo de muerte fetal o neonatal en 14%. El efecto beneficioso de la AAS dependió de la dosis empleada y el inicio del tratamiento, así a mayor dosis y inicio precoz (antes de las 20 semanas), mejores resultados. No se encontraron diferencias en la incidencia de retraso de crecimiento intrauterino entre el grupo tratado y el grupo control. Es importante destacar que las mujeres que recibieron el tratamiento con AAS a bajas dosis no presentaron mayor incidencia de desprendimiento de placenta ni metrorragia.

Otra revisión sistemática de la literatura realizada por Ruano y cols.⁽⁴⁶⁾ intentó estudiar los datos en la literatura discriminando las mujeres incluidas según el riesgo previo a desarrollar la enfermedad. Se incluyeron un total de 22 estudios con 33.598 mujeres, 5 de ellos realizados en población de bajo riesgo (16.700) y 17 estudios que incluían a 16.898 mujeres de alto riesgo, que se definió por el antecedente de preeclampsia en la gestación previa, HTA crónica o la presencia de aumento de resistencias en el Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre de la gestación. Los autores concluyen que en la población de bajo riesgo, el tratamiento con AAS a bajas dosis no tiene un efecto significativo en la disminución de la incidencia de la enfermedad (RR= 0,95, 95% CI= 0,81-1,11). En cambio, en la población de alto riesgo mostró una reducción del 13% (RR= 0,87, 95% CI= 0,79-0,96). En esta revisión, los resultados no variaron en relación con las dosis de AAS empleadas o al momento en el que se inició la suplementación.

Así pues, el tratamiento con AAS a bajas dosis muestra una eficacia marginal en la prevención de la

preeclampsia en las pacientes de alto riesgo. Su uso en la población de bajo riesgo no está justificada. En todo caso su uso estaría limitada a la población alto riesgo, a dosis de 75 mg de AAS al día y su inicio entre las 16-20 semanas de gestación. Hasta que no se disponga de mayor información no estaría indicado su uso a dosis más alta ni antes de las 12 semanas de gestación.

El principal problema de los estudios realizados es, una vez más, la heterogeneidad de la población, ya que probablemente los efectos beneficiosos de la AAS solamente estarían restringidos a un subgrupo de mujeres de riesgo al desarrollo de la enfermedad. Probablemente, en los grupos de riesgo se incluyeron pacientes con trombofilias o síndrome antifosfolípido, en las que la AAS sería un tratamiento eficaz, y en los estudios realizados no se discriminaron previamente. Estos datos ponen en evidencia la necesidad de tests de screening que permita detectar las pacientes con riesgo de la enfermedad y a ser posible, capaces de discriminar la vía fisiopatológica principal que contribuye al desarrollo de la enfermedad, de tal manera que se podría disminuir el número de pacientes necesarias a tratar para prevenir un caso.

Vitaminas antioxidantes: vitamina E y C

La vitamina E es el mayor antioxidante liposoluble, se encuentra en las lipoproteínas y aumenta al incrementar de los lípidos⁽⁴⁷⁾. En numerosos estudios epidemiológicos, se ha observado que un aumento de la ingesta de vitamina E se asocia con un menor riesgo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y enfermedades cardiovasculares. El papel de la vitamina E en la prevención de varios procesos fisiopatológicos que implican oxidación lipídica y daño endotelial, como la aterosclerosis, ha sido estudiado ampliamente. La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es considerado el paso clave para el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular⁽⁴⁸⁾. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. La vitamina E es el principal inhibidor de la oxidación de las lipoproteínas. Por ello, en esta observación se basa la hipótesis de que los suplementos con vitamina E podrían tener un papel en la prevención de la arteriosclerosis⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, hasta el momento, los estudios randomizados realizados en pacientes con factores de riesgo para enferme-

dad cardiovascular o con enfermedad establecida, no han demostrado de forma inequívoca que el incremento de la vit E disminuya el riesgo de eventos cardiovasculares o la mortalidad causada por infarto o accidente vascular cerebral⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Es posible que en pacientes sin enfermedad establecida la vit E pueda demostrar mayores beneficios.

En humanos, los niveles de vitamina E incrementan, durante el embarazo, en relación al aumento de lípidos. Numerosos estudios han evaluado el papel de la vitamina E en la fisiopatogénesis de la PE. Uno de los posibles factores predisponentes maternos podría estar relacionado con una alteración del metabolismo lipídico. En mujeres con historia de preeclampsia en el embarazo presentan predominantemente el fenotipo lipídico característico de la enfermedad aterosclerótica, con aumento de las LDL y de los triglicéridos^(54, 55). Además, las mujeres con historia de preeclampsia en la gestación anterior tienen hasta 7 veces más riesgo de padecer enfermedad cardiovascular posteriormente. Las mujeres con preeclampsia presentan niveles mayores de TG ya en el primer trimestre de la gestación⁽⁵⁶⁾. También se ha demostrado un aumento de las LDL de menor tamaño, más susceptibles a la oxidación, y por ello con mayor capacidad para lesionar el endotelio en las mujeres con preeclampsia^(57, 58). De hecho, la generación de lipoperóxidos es un proceso fisiológico en la placenta normal, pero en las placentas de las mujeres con preeclampsia esta elevación es extrema. Sin embargo, la presencia de marcadores de estrés oxidativo en plasma en las mujeres con preeclampsia es todavía controvertida. Los niveles de vitamina E en plasma de las mujeres con preeclampsia se ha documentado disminuida en algunos estudios⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾, pero no todos^(62, 63). Uno de estos estudios demostró que las pacientes con preeclampsia no presentaron déficit en la ingesta de vitamina E por la dieta y que los niveles de vitamina E corregido por el total de lípidos era mayor en las pacientes con preeclampsia⁽⁶⁴⁾. Este hallazgo ha sido corroborado recientemente en un estudio realizado en población española⁽⁶⁶⁾. En este estudio exhaustivo de los marcadores de estrés oxidativo en las pacientes con preeclampsia, mostró que si bien parece que hay un ligero incremento de los marcadores iniciales de estrés oxidativo, este inicio del proceso de oxidación a lípidos y proteínas plasmáticas se ve rápidamente contrarrestado por los mecanismos fisiológicos antioxidantes y los altos niveles de vitamina E.

En segundo lugar, la vit C es el mayor antioxidante soluble en plasma. La forma reducida de la vit C actúa en la primera línea de defensa contra los radicales libres presentes en el plasma. Cuando la capacidad del ac. Ascórbico para eliminar radicales libres se ve sobrepasada, los radicales libres actúan a nivel de las membranas celulares, pudiendo iniciar la peroxidación lipídica⁽⁶⁷⁾. Otro factor a tener en cuenta, es que si la vit E requiere para su reconversión a otro antioxidante para realizar su acción, como la vit C. La vit E al reaccionar como antioxidante *en vivo*, es convertida en tocopheroxyl radical durante la reacción en cadena. Por ello si no es reducido por un coantioxidante, el tocopheroxyl radical puede interaccionar con lípidos y generar a su vez, oxidación lipídica⁽⁶⁸⁾. Por todo ello la acción antioxidante de la vit E y la vit C es complementaria. De hecho, la mayoría de estudios que valoran la respuesta terapéutica de los antioxidantes se asocian ambas vitaminas.

Los niveles de vitamina E y C en plasma varían según la dieta. La dieta mediterránea se caracteriza por basarse en un alto contenido en frutas, vegetales, fibra y aceite de oliva, por ello los niveles en sangre reportados en esta zona son mayores que la de los países anglosajones. En la población gestante española, los niveles de ambas vitaminas superan los niveles recomendados. Esta diferencia en los hábitos alimentarios va relacionado con las diferencias observadas en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y la preeclampsia.

La incidencia de PE varía en torno al 3-4% en EE.UU. y Gran Bretaña, mientras que en nuestra población se estima en torno al 1%. La preeclampsia es una enfermedad a la que se puede llegar por diferentes vías fisiopatológicas, uno de ellas podría ser la predisposición lipídica materna relacionado con el déficit de vitaminas antioxidantes. En estos casos la suplementación con antioxidantes podría ser beneficiosa, para disminuir o minimizar el desarrollo de PE en las gestantes de riesgo.

Así, los antioxidantes han sido propuestos como una terapia potencialmente profiláctica para el desarrollo de PE. Estudios realizados durante la etapa aguda de la enfermedad no mostraron beneficio^(69, 70). Chappell y cols.⁽⁷¹⁾ en un estudio randomizado con vit E 400 UI/día y vit C 1.000 mg/día a partir de las 20-24 semanas de gestación en las mujeres con riesgo de PE, demostraron una disminución de la in-

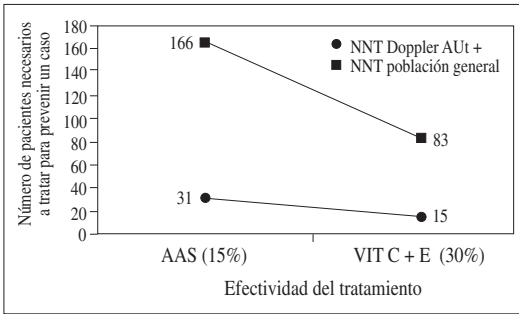


Figura 1. Relación entre el número de pacientes a tratar y la efectividad del tratamiento preventivo con AAS o con vitaminas antioxidantes, en la población general o bien tras aplicar el Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre de la gestación (VPP de 21,3%).

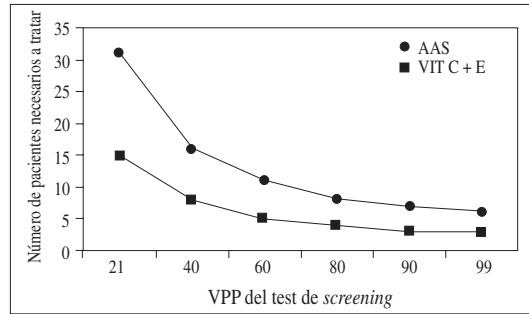


Figura 2. Relación entre el VPP del Doppler de las arterias uterinas y el número de pacientes a tratar para prevenir un caso.

cidencia de PE del 40% en el grupo con tratamiento versus el grupo control. Sin embargo, otro estudio no mostró diferencias significativas entre pacientes de alto riesgo que recibieron el complejo antioxidante y el placebo en el desarrollo de preeclampsia⁽⁷²⁾. Una revisión reciente de la *Cochrane Library* incluye un total de 7 estudios con 6.082 pacientes incluidas. El estudio con mayor número de pacientes era casi-randomizado, y solamente 3 de los 7 estudios incluidos eran de alta calidad. En conjunto, esta revisión mostró una reducción de la incidencia de preeclampsia en el grupo con antioxidantes del 39% (RR= 0,61, 95% CI= 0,50-0,75). Asimismo, también se demostró una disminución del riesgo de retraso de crecimiento intrauterino (RR= 0,64, 95% CI= 0,47-0,87)⁽⁷³⁾.

Aunque los resultados de este estudio podrían conllevar importantes implicaciones en el manejo de los embarazos de riesgo, son necesarios futuros estudios con mayor números de pacientes antes de cambiar la práctica clínica. Se debe investigar, asimismo, la dosis adecuada de ambas vitaminas, el momento de la gestación en la que se debe iniciar, la población a la que debe dirigirse la prevención y además, evaluar los resultados perinatales a largo plazo.

En nuestra población donde los niveles de estas vitaminas están por encima de las reportadas en los países anglosajones, la introducción de este tratamiento preventivo debería de evaluarse previamente ya que es posible que los resultados en nuestra población no fuesen equiparables.

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN

Todos los datos de los que disponemos hasta el momento para la prevención de la preeclampsia muestran que hay algunas intervenciones terapéuticas que podrían permitir disminuir la incidencia de preeclampsia. La cuestión es si estos tratamientos preventivos están justificados en la práctica clínica y en establecer las indicaciones precisas. Toda intervención preventiva debe traducir una relación positiva en términos de coste/beneficio. La principal limitación es la determinación de las mujeres con riesgo a padecer la enfermedad. Cualquier intervención supone un importante número de pacientes a tratar, con el coste económico que supone. Para que resulte beneficioso, se debe ante todo valorar la prevalencia de la enfermedad a prevenir. Así, en una población, como la española con una prevalencia baja de la enfermedad, el número de pacientes a tratar para prevenir un caso sería muy alto. Sin embargo, la realización de un test de screening como el Doppler de las arterias uterinas a las 20 semanas disminuiría de forma importante la población a tratar. Si ponemos como ejemplo a la población anglosajona (de la que se disponen de más datos), con una prevalencia de la enfermedad del 4% en la que aplicamos el Doppler de las arterias uterinas como test de screening, con un valor predictivo positivo del 20%, el número de pacientes a tratar en el caso del tratamiento con AAS (con una reducción del riesgo del 15%) pasaría de 166 en la población general a 31 pacientes con Doppler de las arterias uterinas anormal (Fig. 1). Asimismo, la figura 2 muestra que el VPP test de screening tiene una importancia relativa, ya que con un test de screening como el Doppler de las arterias ute-

rinas sería eficaz clínicamente en disminuir de forma importante el número de pacientes a tratar, un test combinado podría aumentar la eficacia, aunque el impacto sobre el número de pacientes a tratar no sería tan importante.

CONCLUSIONES

A pesar de que en los últimos años el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a mejorado, aún existen muchos interrogantes acerca de las causas de la misma. Hoy en día, el diagnóstico clínico de la enfermedad se ha estandarizado, sin embargo el reconocimiento del síndrome clínico no es suficiente. El diagnóstico clínico corresponde a la fase final de la enfermedad. Por lo tanto para que la prevención de la enfermedad sea posible, es necesaria la identificación de las distintas vías fisiopatológicas que contribuyen en distinto grado al desarrollo de la enfermedad y subclasificar la preeclampsia según su posible etiología. En este sentido, existen evidencias que apoyan la clasificación de la preeclampsia en distintos subgrupos según las características clínicas o bioquímicas. Estudios recientes, intentan establecer subgrupos de pacientes basándose en la clínica, como el momento del diagnóstico; en preeclampsia a término o pretérmino⁽⁷²⁾, o la presencia o no de retraso de crecimiento intrauterino⁽⁷³⁾. Asimismo, nuestro grupo ha publicado recientemente un estudio que sugiere que los cambios en el perfil lipídico, clásicamente descritos en las mujeres con preeclampsia, se limitan a un subgrupo de pacientes con niveles de triglicéridos plasmáticos por encima del percentil 90 de nuestra población⁽⁷⁴⁾. Estas u otras subclasificaciones ponen de relieve la heterogeneidad de la enfermedad y sugieren que sería posible identificar distintos subgrupos de pacientes que nos ayuden a conocer mejor la fisiopatología.

Por otro lado, la identificación de la población de riesgo mediante los factores de riesgo maternos o bien con el Doppler de las arterias uterinas permitiría reducir el grupo de pacientes a tratar en el caso de que se propongan medidas preventivas. En la población de bajo riesgo, si bien es el origen del 50% de los casos de preeclampsia, por el momento no está recomendado de forma universal el cribado con el Doppler de las arterias uterinas para identificar las mujeres de riesgo. Sin embargo, si en el futuro se demuestra la eficacia alguna medida de prevención de la preeclampsia, proba-

blemente estaría su uso justificado seleccionar a las pacientes mediante el Doppler de las arterias uterinas.

En la práctica clínica para la prevención de la preeclampsia se recomienda el seguimiento en unidades de riesgo a las pacientes con factores de riesgo de la enfermedad. En las pacientes en las que se conozca la presencia de trombofilias, se recomienda la profilaxis con heparina de bajo peso molecular durante la gestación, iniciando el tratamiento durante el primer trimestre. En las pacientes de riesgo sin trombofilias conocidas se puede valorar a administración de AAS infantil 75-100 mg desde las 12 hasta las 34-35 semanas de gestación. Los suplementos de calcio solo se recomiendan en pacientes con déficit de calcio como las madres de países en vías de desarrollo, adolescentes, mujeres con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y en subgrupos de población con ingesta pobre en calcio. Con respecto a las vitaminas antioxidantes, aunque los resultados publicados en la literatura parecen esperanzadores, hay que esperar a los resultados de estudios multicéntricos randomizados que se están aún realizando para recomendar su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;**161**:1200-4.
2. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;**24**:24-28.
3. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:1359-75.
4. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996;**7**:240-244.
5. Milles JL, Klebanoff MA, Graubard BI, Carey JL, Berendes HW. Barrier contraceptive methods and preeclampsia. *JAMA* 1991;**265**:70-3.
6. Sibai, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicentric study. *Am J Obst Gynecol* 1995;**172**:642-64.

7. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. A manifestation of the insuline resistance syndrome? *Hypertension* 2001;**37**:232-239.
8. Sibai BM, Caritis SN, Haulth JC, Lindheimer M, Van-Dorsten JP, MacPherson C, Klebanoff M, Landon M, Miodovnik MP, , Paul RH, Meis JP, DomBrowski M, Thurnau GR,, Roberts J. Risk of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**:364-369.
9. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**(5):1655-60.
10. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet & Gynecol* 2001;**98**:1041-1044.
11. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and for small-for-gestational-age infants. *Br J Obstet Gynecol* 1986;**93**: 1049-59.
12. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet & Gynecol* 2000;**96**:45-49.
13. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:153-70.
14. O' Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, Lewis I, Downing S, Morris NH. Factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* 1999;**33**:1338-41.
15. Riyazi N, Leeda M, de Vries JI, Huijgens PC, van Geijn HP, Dekker GA. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;**80**(1):49-54.
16. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;**83**(5):693-7.
17. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, Eldor A. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001;**20**(1):35-44.
18. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *Thromb Haemost* 2003;**1**(3):433-8.
19. Campbell S, Diaz-Recasens JD, Griffin DR, Cohen-Overbeek T, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;**I**:675-7.
20. Harrinton K, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol* 1991;**42**:S14-20.
21. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;**335**: 1548-51.
22. Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garezzetti GG, Romani C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;**3**:18-23.
23. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as a part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;**100**:989-94.
24. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1994;**83**:378-86.

25. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption and delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;**7**: 177-85.
26. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparus women. *Early Hum Dev* 1997;**48**:177-85.
27. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;**12**:339-45.
28. Chien PFW, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *Br J Obstet Gynecol* 2000;**107**(2):196-208.
29. Papageorghiou AT, Yu CK, Brinda R, Padis G, Nicolaides KH. Multicentric screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginaluterine Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;**18**:441-449.
30. Papageorghiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of the risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005;**112**:703-9.
31. People's League of Health. The nutrition of expectant and nursing mothers in relation to maternal and infant mortality and morbidity. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1946;**53**:498-509.
32. Onwedu JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1995;**102**:95-100.
33. Olsen S, Sorensen JD, Secher NL. Randomised controlled trial of effect of fish oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;**339**:1003-1007.
34. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 1998;**91**:585-590.
35. Hamet P. The evaluation of the scientific evidence for a relationship between calcium and hypertension. *J Nutr* 1995;**125**:311S-400S.
36. Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;**275**:1016-22.
37. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998;**67**:693-701.
38. Repke JT, Villar J. Pregnancy-induced hypertension on low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr* 1991;**54**(suppl):273S-41S.
39. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
40. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelets agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
41. Knight KB, Keith RE. Calcium supplementation on normotensive and hypertensive pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1992;**55**:891-5.
42. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy induced hypertension and preeclampsia, a meta-analysis of randomized controlled trial. *JAMA* 1996;**275**:1113-1117.
43. Prentice A. Calcium requirements in pregnancy and lactation. *NFI Bulletin* 1998;**19**:1-4.
44. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, Dersimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium

- to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;**337**:69-76.
45. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelets agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2000.
46. Ruano R, Fontes S, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin. A systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics* 2005;**60**(5):407-14.
47. Traber MG. Determinants of plasma Vit E concentrations. *Radic Biol Med* 1994;**16**:229-239
48. Mitchinson MJ. Macrophages, oxidised lipids and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 1983;**12**(2):171-8.
49. Brigelius-Flohe R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zingg JM, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr* 2002;**76**(4):703-16.
50. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheseaman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;**347**(9004):781-6.
51. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;**354**(9177):447-55.
52. The HOPE-study investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:154-60.
53. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Lakka TA, Rissanen T, Leskinen L, Tuomainen TP, Valkonen VP, Ristonmaa U, Poulsen HE. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000;**248**(5):377-86.
54. Barden AE, Beilin LJ, Ritchie J, Walters BN, Michael C. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? *J Hypertens* 1999;**17**(9):1307-15.
55. He S, Silveira A, Hamsten A, Blomback M, Bremme K. Haemostatic, endothelial and lipoprotein parameters and blood pressure levels in women with a history of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1999;**81**(4):538-42.
56. Gratacós E, Casals E, Sanllehy C, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;**75**:891-901.
57. Hubel CA, Lyall F, Weissfeld L, Gandley RE, Roberts JM. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism* 1998;**47**:1281-8.
58. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997;**89**:403-8.
59. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**165**(6 Pt 1):1695-700.
60. Bonorden WR, Pariza MW. Antioxidant nutrients and protection from free radicals. In: Kotsonis FN, Mackey M, Hjelle J (eds). *Nutritional Toxicology*. Raven Press, New York, USA. pp. 19-48.
61. Gratacós E, Casals E, Deulofeu R, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Lipid peroxide and Vitamin E patterns in women with different types of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**:10072-6.
62. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyykko KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxi-

- dant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;**100**(3):270-6.
63. Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJ, Knight M, Linton EA, Dhir S, Anggard EE, Redman CW. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**(11):1195-9.
 64. Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh GP. Lipid peroxidation and vitamine E levels in preeclampsia.. *Gynecol Obstet Invest* 1998;**46**(4):238-40.
 65. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999;**222**(3):222-35.
 66. E Llurba, E Gratacós, P Martín, L Cabero, C. Domínguez. *Free Radic Biol Med* 2004;**37**(4):557-70.
 67. Wefers H, Sies H. The protection by ascorbate and glutathione against microsomal lipid peroxidation is dependent on vitamin E. *Eur J Biochem* 1988;**174**(2):353-7.
 68. Kontush A, Finckh B, Karten B, Kohlschutter A, Beisiegel U. Antioxidant and prooxidant activity of alpha-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1996;**37**(7):1436-48.
 69. Stratta P, Canavese C, Porcu M, Dogliani M, Todros T, Garbo E, Belliardo F, Maina A, Marozio L, Zonca M. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994;**37**(4):246-9.
 70. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;**104**(6):689-96.
 71. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;**3504**(9181):810-6.
 72. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;**192**(2):520-1.
 73. A Rumbold, L Duley, C Crowther, R Haslam. Antioxidants for preventing preeclampsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 4
 74. Vatten LJ, Skjarven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004;**111**:298-302.
 75. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002;**16**:365-72.
 76. E. Llurba, E. Casals, J. Delgado, I Mercadé, F. Crispi, P. Martín-Gallán, C. Domínguez, L. Cabero, E. Gratacós. Atherogenic lipoprotein subfraction profile in pre-eclamptic women with and without high triglycerides: different pathophysiological subsets in preeclampsia. *Metabolism.* 2005;**54**(11):1504-9.

Tratamiento de la preeclampsia leve, grave y del síndrome de Hellp

V. Cararach

La finalización del embarazo es el único tratamiento definitivo de la preeclampsia. Por tanto, éste será el tratamiento en todos los casos en que el riesgo fetal sea bajo al nacer como es a término. Antes de término habrá que calcular cuál de los tratamientos posibles tiene menor riesgo y ello va a depender en primer lugar del grado de preeclampsia grave o leve, y en segundo lugar de la edad gestacional.

PREECLAMPSIA LEVE

Se considera que en la preeclampsia leve se debe finalizar la gestación a término en cuanto las condiciones sean suficientemente favorables y en ningún caso debería prolongarse por detrás de la semana 40, por lo que en este caso se intentará la maduración e inducción para finalizar la gestación.

Reposo

Antes de término, no hay evidencia clara en estudios prospectivos y randomizados de si hay que hacer reposo o no, de si deben ingresarse o no, y si deben tratarse con antihipertensivos o no. A pesar de ello hay que tomar decisiones clínicas y por consenso la mayoría de protocolos (SEGO, ACOG, RCOG) aceptan que se traten de forma ambulatoria siempre que la gestante pueda garantizar el control diario de TA mantenido por debajo de 150/100, y el control semanal de proteinuria < 1.000 mg/24 horas, control semanal del bienestar materno y fetal, y poder consultar de urgencia en caso de aparecer algún signo de alarma.

Diuréticos

Está claro que no deben tratarse con diuréticos aunque tengan edemas, ya que en la preeclampsia hay hemoconcentración, y si aparece edema agudo de pulmón o insuficiencia renal ya dejarían de ser consideradas leves. En cualquier caso, si aparecen signos de gravedad habrá que aplicar el protocolo correspondiente a los casos graves y en cuanto se pueda, aunque dependiendo de las semanas de gestación y de la gravedad aparecida, terminar la gestación.

Tratamiento hipotensor

En cuanto al tratamiento con hipotensores se han realizado algunos estudios para ver si eran útiles para evitar la progresión a preeclampsia grave, pero los resultados, aunque mostraron una tendencia a reducir dicha progresión, ello era a costa de aumentar los casos en que hay que terminar la gestación por riesgo fetal. Y es que ya es conocido que no hay que intentar mantener la TA por debajo de 140/90 ya que produce una disminución de flujo placentario, que ya sabemos que tiene unas resistencias aumentadas en la preeclampsia a causa de una deficiente implantación, y por tanto aumenta el riesgo fetal. En caso necesario se podría utilizar cualquiera de los hipotensores recomendados en la gestación (metildopa, hidralazina, labetalol o nifedipina). No deben usarse el atenolol o el propranolol que se asocian a CIR y a dificultades en la adaptación de la FCF, ni los inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina (IECAs) ya que se han descrito abortos y muertes fetales, fallos renales y malformaciones.

TABLA I PRINCIPALES COMPLICACIONES MATERNAS Y FETALES EN LA PREECLAMPSIA SEVERA

Maternas	%
• <i>Abruptio placentae</i>	1-4
• CID/S. de HELLP	10-20
• EAP/Aspiración	2-5
• Fracaso renal agudo	1-5
• Eclampsia	<1
• Fallo hepático o hemorragia	<1
• Ictus	Raro
• Muerte	Raro
• Morbilidad cardiovascular a largo plazo	No cuantificada
Fetales	
• Parto pretérmino	15-67
• CIR	10-25
• Lesiones neurológicas por hipoxia	<1
• Muerte perinatal	1-2
• Morbilidad cardiovascular a largo plazo asociada a bajo peso al nacer	No cuantificada

Tomada de Sibai B, Dekker G, Kupferminc M, Lancet, 2005.

Vigilancia

Hay acuerdo universal en que las pacientes con HT gestacional o preeclampsia hay que someterlas a vigilancia. Sin embargo, no hay acuerdo sobre qué tipo de vigilancia debe establecerse. Lo que hay que controlar es el posible paso a preeclampsia grave y todas sus complicaciones en el crecimiento y el bienestar fetal. Para ello en el momento del diagnóstico debe realizarse una analítica general completa, incluida la función renal, pruebas de coagulación y proteinuria de 24 horas, así como las pruebas de bienestar fetal: NST, PBF y ecografía con Doppler para valorar el crecimiento, la cantidad de LA y el IP o de IR en arteria umbilical y ACM. En muchos centros todo ello se realiza mejor en un ingreso breve de 48 horas. Si todas estas pruebas permiten excluir una preeclampsia grave, que el feto no tiene CIR ni Doppler alterado y que el NST y el PBF son correctos, la paciente puede ser dada de alta si tiene condiciones de controlarse diariamente la TA, controlar los movimientos fetales cada día, y al menos una visita de control semanal en la que se debe realizar además NST y eco-Doppler, a menos que alguna de estas pruebas se altere.

PREECLAMPSIA GRAVE

La preeclampsia grave supone riesgos importantes para la madre y para el feto (Tabla I) sobre todo si no se toman las medidas adecuadas.

Por ello es muy importante clasificar bien la preeclampsia, no sólo a través de la TA y de la proteinuria, sino también valorando la aparición de signos de afectación sistémica.

Terminación del embarazo

Como siempre, la única forma conocida de curar la preeclampsia (no de tratar alguno de sus síntomas) es la terminación del embarazo, y en este caso cuando las posibles complicaciones maternas y fetales son importantes, no tendría sentido prolongar el embarazo más allá de las 34 semanas. Antes de esta edad gestacional habrá que valorar la situación de acuerdo con el estado y los signos de gravedad maternos y el estado y la madurez fetal. Entre los signos que indicarían la terminación del embarazo estarían: los signos de eclampsia inminente (severos y persistentes), sospecha de *abruptio placentae*, de afectación multiorgánica y signos de RPBF. En el resto de casos, aunque los estudios de revisión sistemática no cuentan con suficiente número de casos para conclusiones definitivas, parece que apuntan a mejores resultados perinatales con el tratamiento expectante en unidades de cuidados obstétricos intensivos. Como veremos más adelante, el uso de corticosteroides en los casos en que el estado materno lo permite parece mejorar los resultados perinatales y no sólo disminuir la aparición de membrana hialina.

Hipotensores

El tratamiento con hipotensores con el objetivo de mantener la TA por debajo de 160 y de 110 es prioritario para disminuir al máximo el riesgo de complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares, que es una de las causas más comunes de mortalidad y morbilidad materna en los países desarrollados. Está claro que este beneficio se consigue con el tratamiento adecuado. Sin embargo, otros beneficios como serían prevenir la eclampsia o las muertes u otras complicaciones perinatales, las cifras no son claras en los últimos análisis sistemáticos de la Cochrane, e incluso parece que el riesgo de CIR aumenta. Por ello hay que valorar con la ecografía y especialmente con el Dop-

TABLA II DOSIS RECOMENDADAS DE LOS DISTINTOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES

<i>Medicamento</i>	<i>Episodio agudo</i>	<i>Mantenimiento</i>
Hidralazina	5 mg en 1-2 m, repetibles a los 10 min hasta 4 veces	10 mg/8 horas aumentando hasta 20 mg/6 horas
Labetalol	20 en 2-3 m, repetibles a los 10 min hasta 4 veces	50 mg/6 horas aumentando hasta 800/6 horas
Metildopa	–	250 mg/12 horas aumentando hasta 750/8 horas
Nifedipina	–	10 mg/12 horas, aumentando hasta 30 mg/12 horas

pler la evolución de la adaptación del feto a las situaciones circulatorias bajo las que se desarrolla y elegir el momento óptimo de su extracción.

Ya hemos dicho al hablar de la preeclampsia leve cuáles son la utilizables: metildopa, hidralazina, labetalol o nifedipina, y que no deben usarse el atenolol o el propanolol que se asocian a CIR y a dificultades en la adaptación de la FCF, ni los inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina (IECAs) ya que se han descrito abortos, muertes fetales, fallos renales y malformaciones.

Los estudios comparativos de diferentes drogas no son concluyentes, pero parece que la hidralazina que ha sido el medicamento más utilizado tendría más efectos secundarios maternos y peores resultados perinatales, por lo que actualmente tiende a utilizarse como primer medicamento el labetalol o la nifedipina y reservar la hidralazina para los casos rebeldes que exigen más de 400 mg/6 horas de labetalol, en los que la combinación labetalol-hidralazina al compensarse sus efectos sobre los receptores cardíacos (taquicardizantes/bradicardizantes) hace que sean mejor tolerados y resultan casi siempre efectivos. La nifedipina tiene dos problemas a pesar de su efecto hipotensor adecuado y efectivo: la no disponibilidad para su uso en inyectable y la potenciación posible de su efecto al combinarla con el sulfato de magnesio, que la hacen potencialmente peligrosa en esta asociación aunque se han descrito pocos casos con este problema. Las dosis recomendadas para los diferentes hipotensores se expresan en la tabla II.

Prevención de las convulsiones

Cuatro ensayos clínicos randomizados, entre ellos el que enroló el mayor número de casos, el «*Maggie trial*», con 1.0141 mujeres, han comparado la eficacia del SO_4Mg con otros medicamentos (fenitoína,

diazepam, cóctel lítico) demostrando su mayor efecto en la prevención de las convulsiones y en la reducción de la mortalidad materna debida a dicho cuadro. Dicho efecto queda claro en países en desarrollo pero no en los países desarrollados aunque el número de casos en estos países no era suficiente para comprobar dicho extremo. La dosis aconsejada es la de 4 g iv. En 20 m seguida de 1g/hora a adecuar en función de los controles analíticos (niveles adecuados 4,8-9,6 mg/dL) o clínicos (reflejo patelar, número de respiraciones/min >12, diuresis >25 mL/h). La evidencia dispone que el SO_4Mg debe ser dado durante el parto y el posparto inmediato en mujeres con preeclampsia severa, y probablemente en las leves que presenten hiperreflexia. No queda tan claro el tiempo que debe utilizarse en casos de tratamiento conservador.

Corticoides

Durante mucho tiempo hubo discusiones sobre si se debía utilizar corticoides en la preeclampsia complicada o no con síndrome de HELLP con el objeto de madurar el pulmón fetal. Algunos datos hacían suponer que los fetos de estas pacientes tenían la maduración acelerada debido a su situación de estrés. Hace 5 años se publicó un ensayo doble ciego con 218 pacientes, que demostraba su efectividad no sólo en la prevención de la membrana hialina sino también de la hemorragia intraventricular y la muerte neonatal, sin aumentar las complicaciones maternas. Por tanto, queda hoy claro que debe utilizarse cuando aparece el riesgo claro de tener que terminar la gestación antes de las 34 semanas.

Vía del parto

No hay estudios prospectivos que valoren la mejor vía de parto en estas pacientes. En principio, una preeclampsia grave no es sinónimo de cesárea para

terminar la gestación aunque en casos de tener que terminarla antes de las 30 semanas, sobre todo si la indicación es RPBF y aún más si el índice de Bishop es desfavorable (< 5) debe recurrirse a esta intervención. También antes de las 32 semanas con CIR severo e igualmente indicación fetal e índice de Bishop desfavorable. En casos de buen estado fetal sobre todo por encima de la semana 32 debe intentarse la maduración cervical con prostaglandinas. Durante el parto es preciso monitorizar la madre, especialmente la TA, la diuresis y los reflejos, y el estado fetal con registro cardiotocográfico continuo y control del equilibrio ácidobase en caso necesario. Es conveniente la anestesia peridural si no hay alteraciones de la coagulación o descenso de plaquetas, ya que la supresión del dolor ayuda al control intraparto, y hay que recordar que estas pacientes además de mayor riesgo de RPBF también tienen riesgo aumentado de DPPNI. En el postparto hay que seguir controlando las constantes y poner especial atención en prevenir las hemorragias (con oxitocina, no con ergóticos que pueden precipitar una eclampsia), y también el edema agudo de pulmón especialmente si se ha hidratado de forma adecuada para la peridural y especialmente si aparece insuficiencia renal.

Complicaciones

Entre el listado de complicaciones que constan en la tabla I, hay dos que requieren manejo especial en caso de presentarse, además de las medidas de prevención que hemos expuesto: son la eclampsia y el síndrome de HELLP. En especial estas complicaciones, pero también el manejo de la preeclampsia grave, requieren el ingreso en una Unidad de Cuidados Obstétricos Intensivos (UCOI).

Eclampsia

Ya hemos ido exponiendo la forma de prevenirla, pero en caso de producirse o de ingresar con ella o en el período inmediatamente posterior, debe saberse muy bien el tratamiento a realizar, y saber que aunque no es frecuente puede producirse dicho cuadro con cifras de tensión arterial consideradas no graves. De ahí la conveniencia de explorar, aún en casos no calificados de graves, si hay o no hiperreflexia o síntomas (cefaleas, visión borrosa, dolor epigástrico, etc.) premonitorios de la crisis ecláptica.

En caso de producirse se deben tomar sin demora las siguientes medidas:

1. Soporte vital asegurando la vía aérea y una vía intravenosa para la medicación.
2. Control de la hipertensión en rango seguro con los mismos criterios y medicamentos que hemos descrito para la preeclampsia grave.
3. Control de las convulsiones y prevención de su repetición con SO_4Mg , aunque con dosis superiores a las indicadas en la prevención: dosis de carga de 4-6 g iv en 5-20 m, y mantenimiento con dosis de 2 g/hora ajustando la dosis en función de los controles analíticos (4,8-9,6 mg/dl) y control clínico de reflejos, respiraciones y diuresis según lo indicado, insistiendo en los riesgos de pasarse de dosis (posible paro cardiorrespiratorio), para lo que es preciso disponer en la cabecera de la paciente de gluconato Ca (10 ml al 10%) iv a pasar en 2 minutos.
4. En caso de no disponer de SO_4Mg se puede usar diazepam o fenitoína, pero sabiendo que son menos eficaces (30-40% menos).
5. Una vez estabilizada la paciente hay que terminar el embarazo, aunque no es de extrema urgencia, ni habría que realizar una cesárea si el parto está en marcha y puede terminarse en unas (pocas) horas. También puede considerarse el traslado a un centro de mayor nivel en caso necesario si la madre está estabilizada, y se considera más seguro para la madre o el feto.

Síndrome de HELLP

Este síndrome, descrito por Weinstein en 1982, es un cuadro grave que se caracteriza por la aparición de hemólisis, de elevación de las enzimas hepáticas y por descenso del número de plaquetas, en un cuadro de preeclampsia, aunque en cerca de un 20% de casos no hay hipertensión en el momento del diagnóstico. Hoy en día la mayoría de facultativos de los servicios de urgencia conocen este síndrome y suelen sospecharlo, pero anteriormente estas pacientes solían estar un par de días en los servicios de urgencias buscando las causas de dicho cuadro en alguna patología digestiva. Y es que en más del 80% de casos el síntoma dominante es el dolor epigástrico o en hipocondrio derecho y malestar general. Los criterios analíticos propuestos por Sibai después de estudiar 304 casos se expresan en la tabla III.

TABLA III CRITERIOS ANALÍTICOS DE DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE HELLP

Hemólisis*	
Bilirrubina	>1,2 mg/dl
LDH	>600 UI
Presencia de esquistocitos	
Enzimas hepáticas	
Transaminasas	>70 UI
LDH	>600
Plaquetas	<100.000/ml

Dada la dificultad diagnóstica por la rapidez en desaparecer de algunos de estos signos de hemólisis, algunos autores han propuesto utilizar la determinación de haptoglobina.

Algún autor (Martin) cree que por debajo de 150.000 plaquetas ya puede calificarse de plaquetopenia.

El síndrome de HELLP puede presentarse antes o después del parto (31%), y ser completo o incompleto, pero ello no le quita gravedad. Las complicaciones más frecuentes son las que se muestran en la tabla IV.

Aunque las complicaciones más frecuentes son la CID y el DPPNI, las más difíciles de tratar son la rotura de hematoma hepático y la hemorragia cerebral. Por ello requiere una vez más su control en una

UCOI, conectada a servicios de cirugía digestiva expertos en cirugía hepática y con servicios de soporte de hemoterapia y de ecografía. De nuevo, el tratamiento adecuado es el de finalizar la gestación como en toda preeclampsia, pero no de una forma urgente, y ello en beneficio materno y fetal. En efecto, al igual que en la eclampsia hay que estabilizar primero a la paciente antes de someterla a una intervención que puede sangrar, y la experiencia ha demostrado que en la mayoría de ocasiones el lapso de 48 horas en tratamiento con corticoides, además de hipotensores en caso necesario y de SO_4Mg mejora los resultados neonatales y también los indicadores de la enfermedad maternos (especialmente el número de plaquetas), aunque el número de casos no llegue a ser suficiente para demostrar que mejora los resultados maternos.

Por tanto, el diagnóstico de síndrome de HELLP no significa la realización de una cesárea de forma automática sino que hay que valorar la situación en función de la gravedad de la madre, de la edad gestacional del feto, de si hay indicios de RPBF y de la respuesta materna al tratamiento instaurado con hipotensores, con SO_4Mg , y con corticoides (betametasona 12 mg/12-24 h, o dexametasona 10 mg/12 h, o metilprednisolona 50 mg/12 horas). Después de considerar todos estos factores y si la edad gestacional fuera muy precoz, se puede considerar el tratamiento conservador en una UCOI si la respuesta al tratamiento es satisfactoria para ganar unos días (en general no se llega a dos semanas) pero que pue-

TABLA IV DOSIS RECOMENDADAS DE LOS DISTINTOS MEDICAMENTOS HIPOTENSORES

<i>Complicaciones maternas</i>		<i>Complicaciones fetales</i>	
• CID	21%	• Prematuridad extrema	
• DPPNI	16%	• CIR	
• Fracaso renal agudo	8%	• Insuficiencia placentaria	
• Ascitis grave	8%	• Mortalidad perinatal (7-60%)	
• Edema agudo de pulmón	6%		
• Derrame pleural	6%		
• Rotura de hematoma hepático	1%		
• Hemorragia cerebral	1%		
• SDRA	1%		
• Mortalidad materna (0-24%)	1%		

Sibai et al *AmJOG*, 1993.

den ser muy importantes en algunas edades gestacionales.

PUNTOS SIN DISCUSIÓN

- El único tratamiento definitivo de la preeclampsia es la finalización del embarazo.
- En los casos graves el tratamiento se debe realizar con hipotensores para lograr cifras de TA <160 y 110, pero sin descender de 140/90.
- Para tratar y para prevenir las crisis eclámpicas durante el parto y posparto inmediato se debe utilizar SO₄Mg que se ha comprobado que es más eficaz que la fenitoína y el diazepam.
- Excepto en casos de edema agudo de pulmón o de insuficiencia renal, no deben utilizarse diuréticos en la preeclampsia, aunque existan edemas.
- El uso de ergóticos (no de oxitocina) está estrictamente prohibido en la preeclampsia.
- Los corticoides se deben utilizar en la preeclampsia grave pretérmino (< 34 semanas) para mejorar los resultados perinatales sin que empeoren los maternos.
- Tanto en la eclampsia como en el síndrome de HELLP se debe intentar finalizar la gestación en cuanto sea posible pero no sin antes estabilizar a la paciente.

PUNTOS CONTROVERTIDOS

Los siguientes puntos en los que a veces nos vemos obligados a tomar decisiones, no hay acuerdo en la literatura ni en las revisiones:

- En algunos casos de síndrome de HELLP muy precoz parece que se podría intentar un tratamiento conservador durante unos días en una Unidad de Cuidados Obstétricos Intensivos (UCOI) mientras el estado materno lo permita y en tratamiento con corticoides para mejorar los resultados perinatales y estabilizar a la madre.
- Vía de parto en la preeclampsia grave.
- Límites del tratamiento conservador en la preeclampsia grave lejos de término.
- Elementos de decisión en la extracción fetal en épocas muy precoces de la gestación.
- Elección del fármaco hipotensor a utilizar en la preeclampsia grave.

- Tratamiento hipotensor, reposo e ingreso en la preeclampsia leve.
- Pauta de control adecuado ambulatorio en la preeclampsia leve.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sibai B, Dekker G and Kupfermink M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;**365**:785-799.
2. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecol* 2003;**102**:181-192.
3. Cararach V, Bellart J, Comino R, Gratacós E, Iglesias M, Perales A, Reque JA. Estados hipertensivos del Embarazo. En: *Documentos SEGO 1998*. Págs. 47-78. S:E:G:O: Madrid, 1998.
4. Brown MA, Lindheimer MD, de Suite M, van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy: a statement from ISSHP. *Hypertens Pregnancy* 2001;**20**:IX-IVX.
5. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;**103**:981-91
6. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2).
7. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;**3**:CD003106.
8. Vigil-De Gracia P, Montufar-Rueda C, Ruiz J. Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;**107**(1):24-7.
9. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women

- between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**190**(6):1590-5.
10. Weindling AM. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). *Arch Dis Child* 2003; 88(12):1034-7. No abstract available. Erratum in: *Arch Dis Child* 2004;**89**(3):293.
 11. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dölszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;**327** (7421):955-60.
 12. Amorim MM, Santos LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**(5):1283-8.
 13. Witlin AG. Prevention and treatment of eclamptic convulsions. *Clin Obstet Gynecol* 1999;**42**(3):507-18 (Review).
 14. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**190**(6):1520-6.

Concepto actual de crecimiento intrauterino restringido

F. Figueras

INTRODUCCIÓN

Existe en la actualidad en el ámbito de la epidemiología teórica un debate abierto sobre el concepto de enfermedad. De manera muy simplista, existen dos posiciones enfrentadas: la normativista y la naturalista. La primera propugna que la enfermedad es la desviación de la normalidad y por lo tanto, define enfermedad cuando la desviación es cuantitativamente relevante. La corriente naturalista define la enfermedad como una disfunción biológica y aboga por un enfoque descriptivo de la misma, es decir, definiendo lo que se conocen como criterios discriminantes que son aquellos que diferencian entre salud y enfermedad. Desde esta óptica, un concepto diferente es el de criterio estratificante que nos define grados de severidad dentro de una enfermedad. Esta controversia general de la epidemiología tiene su traducción particular en muchas patologías obstétricas, entre ellas el crecimiento intrauterino restringido (CIR).

La presencia de un defecto de crecimiento intrauterino, que afecta a un 3-10% de las gestaciones, condiciona un aumento del riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto y de acidosis metabólica, dos situaciones asociadas con el posterior desarrollo de encefalopatía hipóxica y parálisis cerebral⁽¹⁾. El CIR es uno de los principales contribuyentes a la morbilidad neonatal significativa y se ha descrito como el responsable de la mortalidad en el 50% de los fetos pretérmino y del 20% de los fetos a término⁽²⁾. Por otro lado es destacable que los cambios en el metabolismo lipídico y en los factores hemostáticos que ocurren en los fetos con crecimiento restringido son factor de ries-

go en la vida adulta para hipertensión crónica, diabetes, accidente vascular cerebral, y muerte por enfermedad coronaria⁽³⁾.

Conceptualmente se entiende que un feto tiene un crecimiento restringido cuando no alcanza su potencial de crecimiento. Esta definición está desprovista de aplicación clínica pues utiliza un concepto intangible, el potencial de crecimiento. Por lo tanto, desde que Lubchenco hacia finales de los años 60 describió que los fetos con un peso al nacimiento inferior a la normalidad presentaban mayor morbimortalidad⁽⁴⁾ surgió la necesidad de definir de manera operativa a estos fetos como requisito necesario para una correcta detección y manejo prenatales. La importancia de la detección prenatal de los fetos con alteraciones del crecimiento radica en que el déficit de control contribuye a un empeoramiento en los resultados perinatales⁽⁵⁾. Recientemente se ha descrito que el riesgo de resultados perinatales adversos es hasta 4 veces mayor en aquellas gestaciones con fetos pequeños no identificados prenatalmente⁽⁶⁾. Además, el manejo antenatal subóptimo de estos fetos se ha demostrado como el factor más frecuentemente identificado en los casos de muerte perinatal considerada evitable⁽⁵⁾.

CONCEPTO NORMATIVISTA DE CIR

Se acepta que el peso es la variable subrogada del crecimiento fetal. La OMS recomienda como indicador de crecimiento fetal el peso neonatal y, por lo tanto desde una perspectiva biológica y normativista se

puede definir el CIR como el peso fetal inferior a la normalidad.

Para poder definir el CIR desde un enfoque normativista se requiere la cuantificación del crecimiento fetal. Esta cuantificación a su vez requiere la concurrencia de tres pasos sucesivos: (i) la asignación de un feto a una edad gestacional; (ii) la estimación antenatal del crecimiento y (iii) la valoración del crecimiento fetal con estándares apropiados. Cada uno de estos procesos presenta una serie de particularidades que se discuten a continuación:

Asignación a una edad gestacional

Un paso previo a la valoración del crecimiento fetal es la correcta asignación a una edad gestacional. La edad menstrual sistemáticamente sobreestima la duración de la gestación, pues hasta un 20% de las mujeres con reglas regulares presentan ovulaciones tardías⁽⁷⁾. En nuestro medio, debido a la realización casi universal de una exploración ecográfica en primer trimestre parece poco justificado no corregir la edad gestacional por la primera ecografía en todos los casos, pues aporta una estimación más verosímil de la edad gestacional, incluso cuando la primera ecografía se realiza en el segundo trimestre. Diferentes fórmulas permiten datar la gestación a partir de datos biométricos del primer y segundo trimestre, con errores sistemáticos y aleatorios comparables al estándar de oro que son las gestaciones con transferencia embrionaria⁽⁸⁾. La longitud craneocaudal y las biometrías cefálicas son los métodos de elección para el primer y segundo trimestre, respectivamente. Cuando tengamos que datar en el tercer trimestre, tanto las biometrías cefálicas como la longitud femoral son parámetros adecuados. Métodos de cálculo de la edad gestacional como las «ruedas gestacionales» o la regla de Naegele acentúan la sobreestimación de la edad gestacional, por lo que no deberían ser usadas en la clínica. Además, la edad gestacional es una variable continua, cuando la truncamos, p.e consideramos 34 semanas de 34,0 a 34,6, estamos infraestimando la edad gestacional y añadiendo innecesariamente variabilidad a la datación.

Estimación antenatal del crecimiento

Peso fetal estimado versus medidas biométricas

En algunos centros se utiliza como estándar de crecimiento las biometrías fetales medidas por ecografía

que se comparan con referencias de normalidad, normalmente no propias. No obstante, esta estrategia ha demostrado ser poco rentable. Por un lado, las biometrías cefálicas y de fémur publicadas tienen, en el tercer trimestre, un rango de normalidad notablemente estrecho, lo cual genera muchos falsos positivos. Tradicionalmente se usaba la relación entre las biometrías cefálicas y abdominales para definir la simetría o asimetría del defecto de crecimiento, pues los defectos asimétricos eran considerados secundarios a insuficiencia placentaria mientras que los simétricos a alteraciones intrínsecas del crecimiento fetal, como infecciones y anomalías genéticas. No obstante, estudios comparando defectos simétricos con asimétricos no han demostrado diferencias en etiología⁽⁹⁾, en estado ácido-base mediante cordocentesis⁽¹⁰⁾, en antropometría neonatal⁽¹¹⁾ ni en ningún indicador de resultado perinatal^(12,13).

Aunque en población de alto riesgo se ha demostrado que tanto el peso fetal estimado como la circunferencia abdominal tienen rendimientos clínicos parecidos⁽¹⁴⁾, en población de bajo riesgo parece más adecuado conceptualmente usar el peso fetal estimado. Aunque considerando uno u otro criterio como diagnóstico de feto pequeño mejoramos la sensibilidad, la alta tasa de falsos positivos (alrededor del 30%) hace esta estrategia poco recomendable. Las fórmulas de cálculo del peso fetal a partir de los datos biométricos tienen una alta validez, con bajos errores aleatorios y sistemáticos, especialmente aquellas que incorporan medidas cefálicas, abdominales y de extremidades⁽¹⁵⁾, que en un 95% de los casos consiguen predicciones con $\pm 15\%$ de error.

Valoración del crecimiento fetal

Estándares poblacionales versus individuales

Una manera sencilla de valorar si el crecimiento fetal es adecuado sería comparando el peso con la normalidad poblacional descrita para una determinada edad gestacional. No obstante, la elección de un estándar apropiado es indispensable para poder seleccionar de manera válida los casos en que el tamaño fetal está fuera de la normalidad descrita, por lo que son necesarias referencias en población propia. Hasta 1998 las curvas de las que se disponía se basaban en la población de un determinado hospital⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Ese año se presentaron, aunque nunca se han publicado en nin-

guna revista científica, unas curvas españolas⁽¹⁹⁾ elaboradas a partir de datos de 37 hospitales que colaboraron voluntariamente. Existen serias dudas sobre la representatividad de estos 37 hospitales. Además, tienen un escaso número de casos en edades gestacionales extremas, no desagregan datos para gemelar y triple, no demuestran que la distribución de peso para la edad gestacional sea normal y además dan los percentiles de manera cruda, sin ningún tratamiento estadístico, lo que afecta a su robustez y además le resta consistencia (p. ej., a una determinada edad gestacional ofrece percentiles inferiores a los calculados en la semana gestacional previa). Actualmente, la Conselleria de Salut de Catalunya está elaborando unas curvas poblacionales de peso neonatal con los datos de más de 300.000 partos. Estas referencias nacen con varias limitaciones: (i) la edad gestacional no es exacta ni corregida por ecografía y además (ii) se elaboran a partir de recién nacidos. El peso neonatal de las gestaciones pretérmino se sabe que tiene una asimetría negativa, es decir, entre los nacidos prematuros la prevalencia de bajo peso para la edad gestacional es alrededor del 30-40%⁽²⁰⁾ (el CIR es el principal responsable etiológico de parto prematuro en nulíparas y uno de los tres primeros en múltiparas), por lo que es incorrecto considerarlos representativos del peso fetal. Por el contrario, estudios basados en medidas ecográficas se consideran más apropiados como estándares de peso fetal en edades gestacionales pretérmino. Finalmente, (iii) otra limitación radica en que los criterios de exclusión son incompletos: está aceptado que para elaborar estándares válidos de peso fetal es necesario excluir aquellas condiciones que afectan al crecimiento, como por ejemplo las gestantes fumadoras y diabéticas, pues de lo contrario no estaremos estimando referencias de crecimiento óptimo⁽²¹⁾.

Existen varios factores que determinan el potencial de crecimiento de un feto y una manera de estimar este potencial y, por tanto, de detectar las desviaciones significativas del mismo es ajustar los estándares para estas características. Entre estas variables están la raza, la edad, la paridad y peso y altura maternos, el sexo del feto y el número de fetos^(22,23). Existe una amplia y creciente evidencia de los beneficios de ajustar estándares a las características individuales. Se ha demostrado que mediante este ajuste se reproducen las diferencias debidas a los factores fisiológicos y constitucionales tanto en gestaciones de bajo⁽²⁴⁾ como

alto⁽²⁴⁾ riesgo. Además, las referencias ajustadas reducen el número de falsos CIR⁽²⁵⁾. La correlación con el Apgar patológico⁽²²⁾, con la antropometría neonatal⁽²⁶⁾, con el resultado perinatal adverso⁽²⁷⁾, con la mortalidad perinatal⁽²⁸⁾, con la parálisis cerebral⁽²⁹⁾ y con la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos⁽²⁸⁾ es significativamente mejor que la descrita para estándares poblacionales. Tanto es así que algunos autores de referencia consideran CIR y bajo peso según estándares individuales como términos equivalentes. Se ha demostrado que los fetos pequeños según estándares poblacionales pero normales según estándares individuales no tienen un riesgo perinatal aumentado⁽³⁰⁾, es decir, los estándares individuales tienen capacidad discriminante adecuada para diferenciar a los fetos pequeños constitucionales de los que realmente tienen una restricción en su potencial de crecimiento. Aunque no se dispone en nuestro medio de estándares individuales, se ha demostrado que incluso el uso de estándares externos, es decir, construidos con población no autóctona, mejora la capacidad discriminante para mal resultado perinatal respecto a referencias poblacionales locales⁽²⁷⁾.

¿Cuánto pequeño debe ser un feto para ser considerado pequeño?

O dicho de otra manera, qué punto de corte es el óptimo para definir a un feto como pequeño. Tanto si utilizamos estándares poblacionales⁽¹⁴⁾ como individuales⁽³¹⁾, el percentil 10 ha demostrado sensibilidades y especificidades apropiadas por lo que su recomendación es sólida.

Crecimiento fetal versus velocidad de crecimiento

Existe una evidencia aceptable que considerar como criterio diagnóstico el hecho que entre dos exploraciones el peso estimado o el perímetro abdominal no han aumentado mejora la sensibilidad para predecir el CIR, definido tanto como un índice ponderal bajo con un pliegue subcutáneo disminuido⁽³²⁾, así como los resultados perinatales adversos^(33,34). No obstante, genera un elevado número de falsos positivos⁽³⁵⁾, por lo que revaloraciones en menos de 2 semanas deben ser evitadas.

Además, la mayoría de referencias biométricas publicadas son transversales, es decir, cada feto ha contribuido con una medida, por lo que usarlas para cuantificar longitudinalmente el crecimiento de un feto es metodológicamente inadecuado. Existen en la litera-

tura curvas longitudinales⁽³⁶⁾ adecuadas para evaluar la velocidad de crecimiento, pero no suficientemente validadas como para recomendar su uso.

CONCEPTO NATURALISTA DE CIR

Dentro de la medicina fetal existe la opinión no hegemónica pero sí mayoritaria que el subgrupo de fetos considerados pequeños para edad gestacional (sea con estándares poblacionales o individuales) representa una heterogeneidad etiológica que difícilmente justifica que se pueda constituir como patología. Es decir, incluye esencialmente tres tipos de patrones: los fetos que son pequeños por una insuficiencia placentaria (los CIR en sentido estricto), aquellos que lo son por otra condición patológica (los fetos pequeños anormales) y finalmente, los que son constitucionalmente pequeños (los fetos pequeños normales).

La discriminación entre estos patrones es, desde esta óptica naturalista, esencial, pues es el grupo de CIR el que graba los resultados perinatales y por lo tanto en ellos debería optimizarse el diagnóstico y manejo antenatal. Es en este escenario en el que el estudio hemodinámico fetal mediante Doppler se ha constituido como el discriminante de los fetos con riesgo y algunos autores lo consideran un criterio necesario para definir al CIR⁽³⁷⁾.

Aproximación fisiopatológica al concepto de CIR

La fisiopatología del CIR más aceptada en la actualidad es la vasoconstricción crónica de los *stem villi* terciarios. Atrás quedaron otras hipótesis como el maldesarrollo primario de la vascularización y la disminución del número de *stem villi*. Las arterias espirales no aportan al espacio intervilloso un flujo suficiente y en un intento de evitar el «*mismatch*» entre aporte y retirada de oxígeno, los *stem villi* terciarios inician un proceso de vasoconstricción crónica mediada por el efecto de la hipoxia en los canales de Na/K. En las fases iniciales de esta situación patológica, el feto se adapta disminuyendo su velocidad de crecimiento, modificando sus patrones de conducta (que no es apreciable con las pruebas biofísicas actuales) y capturando de manera más eficiente el oxígeno. No obstante, de mantenerse la situación, el feto entra en una fase de hipoxemia que se puede prolongar durante semanas. Por debajo de cierto umbral de saturación de oxígeno se activan una serie de quimiorreceptores que

ponen en marcha todo una serie de cambios hemodinámicos que tienen como principal función preservar el aporte de oxígeno a los órganos nobles, es la llamada centralización. Entre la constelación de diferentes cambios se incluyen en la centralización, el que ocurre a nivel del SNC es el que ha recibido mayor atención, es la llamada vasodilatación cerebral o «*brain sparing*». El oligoamnios que se observa en los fetos con insuficiencia placentaria se considera otra de las manifestaciones de la centralización. El corazón fetal se encuentra en una situación que no es fisiológica, el ventrículo izquierdo irriga un territorio de baja resistencia, el cerebro, mientras que el derecho irriga un territorio de progresivamente alta resistencia, la placenta. Este concepto es el llamado *redistribución*.

La pregunta está servida, ¿qué define a un feto pequeño como patológico? ¿La insuficiencia placentaria, la vasodilatación o la redistribución? o, dicho de otra manera, ¿la umbilical, la cerebral media o el ratio cerebroplacentario?

El flujo a nivel de la arteria umbilical es un discriminante subóptimo del riesgo perinatal

- El flujo a nivel de la arteria umbilical se altera en etapas avanzadas de compromiso placentario. Modelos animales de embolización crónica han demostrado cómo se ha de afectar más de un 30% de la placenta para que se altere la onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical⁽³⁸⁾.
- Los fetos pequeños con arteria umbilical normal tienen unos resultados perinatales subóptimos, con hasta un 40% de necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales⁽³⁹⁾.
- Los fetos pequeños con arteria umbilical normal tienen un desarrollo psicomotor subóptimo: hasta un 15% tienen un desarrollo neurológico subóptimo a los 18 meses corregidos⁽⁴⁰⁾.
- En fetos pequeños con arteria umbilical normal pero con vasodilatación cerebral⁽⁴¹⁾ o con flujo de las arterias uterinas anormal, existe un peor resultado perinatal⁽⁴²⁾. Esta observación es especialmente relevante cuando ambos flujos están alterados⁽⁴²⁾.

El flujo a nivel de la arteria umbilical es un marcador de severidad del CIR

- En presencia de un flujo umbilical normal, la ocurrencia de mortalidad perinatal es un evento excepcional⁽³⁹⁾.

- El flujo anormal de la arteria umbilical es un buen estratificador de riesgo de resultado perinatal adverso⁽³⁹⁾ y desarrollo psicomotor⁽⁴⁰⁾.
- Existe evidencia sólida que los fetos pequeños con Doppler normal no requieren un ingreso hospitalario y de que no se benefician de un control intensivo⁽⁴³⁾.

El flujo de la arteria cerebral media es un discriminante subóptimo del riesgo perinatal

- Como predictor de mortalidad perinatal, la arteria cerebral media no aporta valor independiente a la arteria umbilical⁽⁴³⁾.
- Como predictor de resultado adverso, la arteria cerebral media presenta sensibilidades bajas, alrededor del 30%^(44,45), por lo que su consideración como discriminante de CIR no está justificada.
- El valor de la arteria cerebral media en tercer trimestre avanzado como discriminante independiente de la arteria umbilical es controvertido^(41,46).

El ratio cerebroplacentario mejora la sensibilidad de la arteria umbilical y cerebral media consideradas individualmente

- Existe suficiente evidencia acumulada para poder considerar el ratio cerebroplacentario como mejor predictor de resultado adverso que sus componentes por separado^(44,47-50).
- Se han descrito sensibilidades para resultado adverso de alrededor del 70%^(44,45).
- Modelos animales⁽⁵¹⁾ han demostrado como se correlaciona mejor con la hipoxia que sus componentes por separado.

¿Aporta la evaluación de las arterias uterinas poder discriminante?

- Aunque existe alguna serie retrospectiva que describe un valor de la arteria uterina como discriminante de resultado perinatal adverso independiente a la umbilical y cerebral media⁽⁴²⁾, su recomendación como criterio de CIR no es suficientemente sólida.

¿Puede algún otro parámetro biofísico aportar valor discriminante?

- Aunque existe una asociación entre la cantidad de líquido amniótico y el resultado perinatal adverso, este parámetro no aporta predicción independiente de la arteria umbilical⁽⁵²⁾.

- El perfil biofísico tiene un buen valor estratificante de riesgo pero es un mal discriminante⁽⁵³⁾, pues se altera en fases avanzadas de compromiso fetal.

PUNTOS SIN DISCUSIÓN

1. La estandarización individual del crecimiento fetal mejora el rendimiento clínico de la estandarización poblacional (Nivel de Evidencia II).
2. Tanto para la circunferencia abdominal como para el peso fetal estimado, el percentil 10 es el más apropiado para seleccionar de manera eficaz el subgrupo de riesgo (Nivel de Evidencia II).
3. La consideración adicional de la velocidad de crecimiento mejora la sensibilidad a expensas de aumentar los falsos positivos, especialmente cuando se realiza en intervalos inferiores a las 2 semanas (Nivel de Evidencia II).
4. El Doppler de la arteria umbilical es un buen estratificador pero un mal discriminante de riesgo (Nivel de Evidencia Ib-II).
5. El perfil biofísico es un buen estratificador pero un mal discriminante de riesgo (Nivel de Evidencia II).
6. La cantidad de líquido amniótico no aporta predicción para resultado perinatal adverso independiente de la arteria umbilical (Nivel de Evidencia II).

PUNTOS EN DISCUSIÓN

1. Es mejor discriminante de restricción de crecimiento, es decir, útil para diferenciar entre fetos pequeños sin y con riesgo perinatal, los estándares individuales que la evaluación Doppler de la arteria umbilical.
2. Crecimiento intrauterino restringido y bajo peso según estándares individuales pueden ser considerados como términos equivalentes.
3. El uso de la circunferencia abdominal y el peso fetal estimado tienen rendimientos clínicos parecidos.
4. El flujo de la arteria cerebral media es un discriminante subóptimo del riesgo perinatal.
5. El ratio cerebroplacentario mejora la sensibilidad de la arteria umbilical y cerebral media consideradas individualmente.
6. La evaluación de la arteria uterina en fetos pequeños para edad gestacional podría tener valor discriminante independiente del resto de parámetros hemodinámicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003;**362**(9390):1106-11.
2. Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;**17**(2):180-6.
3. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;**341**(8850):938-41.
4. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics* 1963;**32**:793-800.
5. *European comparison of perinatal care- the Euronatal Study, 2001.*
6. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;**25**(3): 258-64.
7. Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**174**(1 Pt 1):278-81.
8. Mul T, Mongelli M, Gardosi J. A comparative analysis of second-trimester ultrasound dating formulae in pregnancies conceived with artificial reproductive techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;**8**(6):397-402.
9. Todros T, Plazzotta C, Pastorin L. Body proportionality of the small-for-date fetus: is it related to aetiological factors? *Early Hum Dev* 1996;**45**(1-2):1-9.
10. Blackwell SC, Moldenhauer J, Redman M, Hassan SS, Wolfe HM, Berry SM. Relationship between the sonographic pattern of intrauterine growth restriction and acid-base status at the time of cordocentesis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;**264**(4):191-3.
11. Colley NV, Tremble JM, Henson GL, Cole TJ. Head circumference/abdominal circumference ratio, ponderal index and fetal malnutrition. Should head circumference/abdominal circumference ratio be abandoned? *Br J Obstet Gynaecol* 1991;**98**(6):524-7.
12. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**(6 Pt 1):1535-41; discussion 1541-2.
13. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990;**86**(5):707-13.
14. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992;**80**(6):1030-8.
15. Chien PF, Owen P, Khan KS. Validity of ultrasound estimation of fetal weight. *Obstet Gynecol* 2000;**95**(6 Pt 1):856-60.
16. Delgado Beltran P, Melchor Marcos JC, Rodriguez-Alarcon Gomez J, et al. [The fetal development curves of newborn infants in the Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Length, head circumference and ponderal index]. *An Esp Pediatr* 1996;**44**(1):55-9.
17. Alonso Ortiz T, Mariscal Ramos E, Armada Maresca M, Arizcun Pineda J, Zuluaga Arias P. [Mean fetal growth curve adjustment]. *An Esp Pediatr* 1998;**49**(4): 388-92.
18. Malvey J, Fontan F, Iglesias J, et al. [Relation of birth weight and gestational age in a population of newborn infants at the Valle de Hebron Maternity Hospital]. *An Esp Pediatr* 1988;**28**(6):497-502.
19. Santamaria R, Verdú J, Martín C, García G. *Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional.* Barcelona: Laboratorios Menarini, SA, 1998.
20. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;**81**(1):43-9.

21. Gardosi J. Fetal growth: towards an international standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;**26**(2):112-4.
22. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992;**339** (8788):283-7.
23. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;**6**(3):168-74.
24. Mongelli M, Gardosi J. Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;**6**(5):340-4.
25. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. *Obstet Gynecol* 1996;**88** (5):844-8.
26. Sanderson DA, Wilcox MA, Johnson IR. The individualised birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;**101**(4):310-4.
27. de Jong CL, Gardosi J, Dekker GA, Colenbrander GJ, van Geijn HP. Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**(5):531-5.
28. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *Bjog* 2001;**108**(8):830-4.
29. Jacobsson B, Francis A, Hadberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and intrauterine growth restriction: a population based case-control study. *Bjog* (In press) 2006.
30. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *Bjog* 2005;**112**(8):1026-33.
31. De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**15**(1):36-40.
32. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol* 1993;**82**(2):230-6.
33. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;**101**(5):422-7.
34. de Jong CL, Francis A, van Geijn HP, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**13**(2):86-9.
35. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998;**92**(6):908-12.
36. Owen P, Donnet ML, Ogston SA, Christie AD, Howie PW, Patel NB. Standards for ultrasound fetal growth velocity. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;**103**(1):60-9.
37. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**13**(4):225-8.
38. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989;**161**(4):1055-60.
39. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *Bjog* 2000;**107**(7):916-25.
40. McCowan LM, Pryor J, Harding JE. Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**(5):1069-75.
41. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**15**(3):209-12.

42. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;**19**(3):225-8.
43. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182** (1 Pt 1):81-6.
44. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**180**(3 Pt 1):750-6.
45. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005;**24**(9):1223-8.
46. To WW, Chan AM, Mok KM. Use of umbilical-cerebral Doppler ratios in predicting fetal growth restriction in near-term fetuses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;**45**(2):130-6.
47. Arias F. Accuracy of the middle-cerebral-to-umbilical-artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**171**(6):1541-5.
48. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992;**79**(3):416-20.
49. Devine PA, Bracero LA, Lysikiewicz A, Evans R, Womack S, Byrne DW. Middle cerebral to umbilical artery Doppler ratio in post-date pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994;**84**(5):856-60.
50. Makhseed M, Jirous J, Ahmed MA, Viswanathan DL. Middle cerebral artery to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;**71**(2):119-25.
51. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, et al. Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 1995;**21**(7):861-70.
52. Owen P, Khan KS, Howie P. Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;**13**(6):415-9.
53. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005.

Doppler de arterias uterinas

O. Gómez del Rincón

INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TEMA

La ultrasonografía Doppler constituye una técnica no invasiva que permite el estudio indirecto del proceso de placentación. En el pasado, el estudio Doppler de la circulación utero-lacentaria estaba limitada al segundo y tercer trimestre del embarazo. La incorporación del Doppler color a las sondas vaginales de alta frecuencia ha permitido el estudio de la circulación uteroplacentaria y fetal desde etapas muy iniciales de la gestación. Por otro lado, se acepta que la placentación anómala y la isquemia placentaria, constituyen el *focus* de gran parte de las manifestaciones etiopatogénicas de la preeclampsia (PE) y algunas de sus complicaciones asociadas (como el crecimiento intrauterino restringido [CIR], algunos casos de *abruptio placentae* y exitus perinatal).

En la actualidad, la PE sigue constituyendo uno de los principales problemas de Salud Pública en el mundo, a pesar de los múltiples esfuerzos realizados en el campo de su diagnóstico precoz, prevención y tratamiento. Por el momento, no existen medidas profilácticas efectivas en su prevención primaria, por lo que el nivel de actuación sigue centrado en:

1. La identificación de gestantes de riesgo para ajustar correctamente un adecuado control antenatal (prevención secundaria).
2. La identificación de aquellos casos de PE y/o CIR con mayor probabilidad de evolucionar hacia un mal resultado perinatal y/o materno, para dirigir adecuadamente el control gestacional y la finalización de la gestación (prevención terciaria).

En esta dirección, el estudio Doppler uterino ha sido ampliamente evaluado en los últimos 20 años como herramienta de *screening*. Ello permitiría el ensayo de diferentes esquemas profilácticos correctamente dirigidos y, consecuentemente, ampliar el conocimiento etiopatogénico de la enfermedad. Recientemente, el estudio Doppler uterino se está evaluando como herramienta para realizar una clasificación *pronóstica* de los estados hipertensivos del embarazo (EHE) y el CIR, en un intento de identificar aquellos casos que realmente pueden beneficiarse de un manejo obstétrico más activo.

Circulación uteroplacentaria en la gestación normal

En la primera mitad de la gestación, las arterias espirales sufren unos cambios anatómicos dramáticos, que tienen como objetivo su transformación en las arterias uteroplacentarias, las cuales se dilatan marcadamente y transportan diez veces el caudal sanguíneo pregestacional. Ello es esencial para garantizar un correcto aporte sanguíneo a la unidad feto-placentaria.

Estos cambios morfológicos incluyen la transformación de la pared de las arterias espirales, mediante la destrucción de su túnica elástica interna, de la capa muscular y del tejido neural. Ello está íntimamente relacionado con la *invasión trofoblástica* que se inicia muy tempranamente en la gestación y se realiza de forma progresiva. Entre las semanas 8 y 12, se afecta la porción decidual de las arterias espirales y la actividad es máxima en el centro del lecho placentario. La invasión trofoblástica de la porción miometrial de las

arterias espirales se produce más tardíamente y se ve completada alrededor de la semana 24. La invasión miometrial está, por tanto, no sólo precedida, sino también influenciada por los cambios que se producen en el segmento decidual. Los mecanismos que controlan y limitan el grado de invasión trofoblástica no están completamente entendidos y aún quedan muchos aspectos por estudiar.

Cambios fisiológicos de la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria uterina durante la gestación

La OVF de la arteria uterina se modifica durante la primera mitad de la gestación como consecuencia de los cambios morfológicos ya explicados. A éstos se unen cambios hormonales y hemodinámicos no sólo maternos sino también embrionarios. El aumento del gasto cardíaco materno, la hemodilución sanguínea y la redistribución de flujo a nivel de la arteria ilíaca común, se unen a los cambios que se están produciendo en los *stem villi* terciarios y en la circulación embriónica. El objetivo de todo ello es transformar a la placenta en un sistema de baja resistencia, con una capacidad de vasodilatación muy importante y que reciba sangre directamente del espacio intervellositario. Estos cambios son los que se están reflejando en la OVF de la arteria uterina:

Durante las *10 primeras semanas de gestación* la OVF uterina no difiere de la observada en la segunda fase del ciclo menstrual, se caracteriza por su *elevada pulsatilidad, por la presencia de notch protodiastólico y por su escaso flujo telediastólico*. El *notch* protodiastólico es una característica de los vasos de alta resistencia. Refleja un flujo disminuido o ausente al inicio de la diástole debido a la «dureza» de la pared del vaso. Su desaparición durante la primera mitad de la gestación traduce la modificación morfológica que está sufriendo la pared de las arterias espirales. El flujo telediastólico en la arteria uterina informa del flujo en el espacio intervellositario. La transformación de las arterias espirales consigue que se establezca un flujo continuo en el espacio intervellositario alrededor de la semana 12 de gestación. Ello coincide con la aparición progresiva de flujo diastólico en la arteria uterina y umbilical. La pulsatilidad de la arteria uterina viene determinada por el volumen vascular placentario, a medida que las arterias espirales se transforman se incrementa el volumen placentario

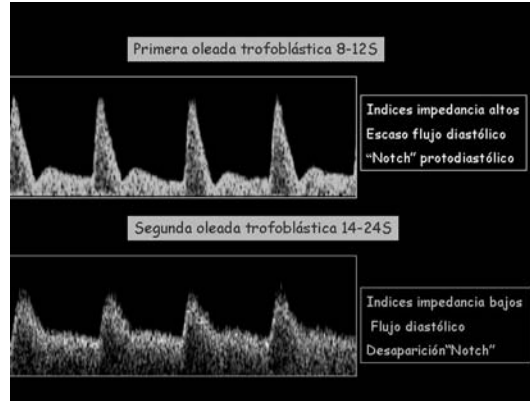


Figura 1. Esquema representativo del cambio que experimenta la OVF uterina durante la primera mitad de la gestación.

ocupado por vasos y cae la pulsatilidad en la arteria uterina.

Progresivamente se producirá la *desaparición del notch protodiastólico, la caída de resistencias en la arteria uterina y el aumento progresivo de las velocidades, sistólica y diastólica sobre todo*. Entre las semanas 11-14 alrededor de un 55% de las gestantes presentan *notch* uterino bilateral, en la semana 20 éste se evidencia en alrededor de un 15-20% de los casos y más allá de la semana 24-26, sólo persiste en un 5-9% de casos. Se acepta, por tanto, que cuando la placentación se ha producido de forma satisfactoria, la OVF de la arteria uterina deberá reflejar estos cambios entre las 12 y 24-26 *semanas de gestación*. Por el momento, se acepta que la OVF uterina ya no presentará cambios importantes en el tercer trimestre de gestación.

OVF de la arteria uterina en la gestación complicada por PE y/o CIR

En 1983, Campbell estableció la aplicabilidad clínica del estudio Doppler uterino. Sugirió que la inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales, se traduce en la no modificación de la OVF de la arteria uterina, lo que tiene un valor en la predicción de PE, CIR, *abruptio placentae* y algunos casos de muerte perinatal de aparición posterior en la gestación.

Estudios iniciales demostraron que las arterias uterinas presentaban una impedancia al flujo aumentada en las gestaciones complicadas por PE y/o CIR. Esta hipótesis fue confirmada histológicamente: la lesión característica en la placenta en la PE es la inadecuada

invasión trofoblástica de las arterias espirales, que o bien no se produce, o en un 50-70% de los casos queda confinada únicamente a la porción decidual de las mismas. En todo caso, el segmento miometrial de las arterias espirales permanece intacto, éstas no se dilatan adecuadamente y permanecen bajo control adrenérgico. Pero éste no es el único hecho importante ya que la invasión trofoblástica no es un fenómeno todo o nada y puede variar en los diferentes tramos placentarios e incluso en diferentes tramos de una misma arteria. Adicionalmente, muchos vasos presentarán signos de aterosclerosis aguda asociada a trombos e infartos placentarios y recientemente, se habla de la posibilidad de que a ello se sumen alteraciones funcionales de la circulación uteroplacentaria, como ya se ha demostrado que existen en el CIR.

Como resumen podemos decir que el fallo en el establecimiento de una circulación uteroplacentaria de baja resistencia es el hecho fisiopatológico sobre el que se basa el *screening* de la PE y sus complicaciones asociadas mediante el estudio Doppler de la circulación uterina.

Aspectos metodológicos del estudio Doppler uterino

Desde los primeros estudios que utilizaron el estudio Doppler uterino para la identificación del déficit de placentación y de sus complicaciones derivadas, han pasado ya 20 años y éste no ha ocupado el puesto que merecía hasta la actualidad. Múltiples aspectos se han consensuado recientemente:

Localización ecográfica de la arteria uterina

Hoy sabemos que el estudio de las arterias arcuatas, radiales y espirales es poco reproducible y no refleja el estado global de la circulación uteroplacentaria. El estudio Doppler de la arteria uterina se puede realizar transabdominal y transvaginalmente. Vía transvaginal, la arteria uterina debe ser identificada paramedialmente al cérvix uterino, a nivel del orificio cervical interno. Vía transabdominal, la arteria uterina se identifica a nivel de la fosa ilíaca, debiéndose estudiar a 1-2 cm de su cruce aparente con la arteria ilíaca externa en sentido distal.

Análisis de la OVF de la arteria uterina

El análisis *cualitativo* de la OVF se realiza mediante la valoración subjetiva de la presencia del *notch*

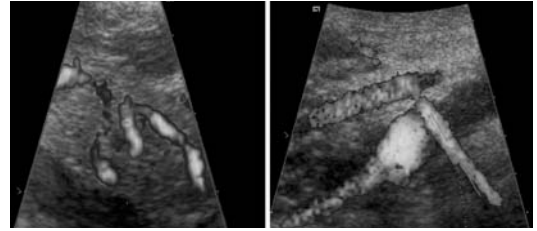


Figura 2. A la izquierda, arteria uterina a nivel del orificio cervical interno y a la derecha, en su cruce aparente con la arteria ilíaca externa.

protodiastólico. Éste es una variable dicotómica que se define como presente cuando existe claramente una menor velocidad en la protodiástole en relación a la mesodiástole estable latido a latido. El análisis *cuantitativo* de la OVF se puede realizar a través de los índices de impedancia clásicos (*Ratio S/D*, *IR* e *IP*) o de índices específicos de la arteria uterina denominados índices *Notch* (*Ratio A/C*, *Notch Index*, *Notch Diastolic Index*). La creación de estos últimos se debe a un intento de mejorar la subjetividad inherente a la valoración cualitativa del *notch*, convirtiéndolo en una variable cuantitativa y por tanto medible.

Definición de OVF uterina patológica

Parece uniformemente aceptado que se debe abandonar la consideración del *notch* unilateral como predictor de mal resultado perinatal, ya que en la mayoría de pacientes tan sólo está evidenciando la existencia de una placenta lateralizada y no se asocia a complicaciones placentarias futuras. Diferentes estudios han concluido que los índices *Notch* no aportan objetividad a la valoración cualitativa del *notch* y que aunque tienen buena correlación con los índices de impedancia clásicos, no mejoran los resultados obtenidos con éstos. La mayoría de trabajos recientes establecen que la mayor efectividad se obtiene utilizando una valoración cuantitativa de la OVF uterina y estableciendo un punto de corte a partir del cual se define la población de *screening* positiva. Actualmente se considera que el *IP* es el índice más reproducible, objetivo y efectivo para realizar el *screening* de PE y el que mejor se correlaciona con la severidad clínica de las complicaciones placentarias asociadas. Recientemente se ha demostrado que la incorporación del *notch* bilateral a la definición cuantitativa, intro-

duce subjetividad y sólo consigue un discreto aumento de la sensibilidad a expensas de aumentar la tasa de falsos positivos.

Edad gestacional óptima para el estudio Doppler uterino

Es conocido que la edad gestacional en la que se realiza el estudio afecta directamente a la efectividad del método. Sabemos que los cambios en la porción miometrial de las arterias espirales continúan a lo largo del segundo trimestre de gestación y son responsables de la caída de resistencias y de la reducción progresiva del *notch* bilateral entre las semanas 18-24. Se considera por tanto que el estudio Doppler uterino es *óptimo alrededor de la semana 24*, momento en el que se reducen los falsos positivos y se mantiene una sensibilidad aún elevada.

El interés por reducir los falsos positivos a una edad gestacional menor, hizo que se desarrollara el denominado *screening* en dos estadios o *two-stage screening*. En este esquema se realiza un primer estudio alrededor de la semana 20, que se repite alrededor de la semana 24 en la población clasificada como de riesgo. El *screening* en un estadio o *one-stage screening* es el que realiza un único estudio alrededor de la semana 24. Ambos esquemas consiguen unos resultados similares en términos de sensibilidad y valor predictivo. La elección de uno u otro dependerá por tanto del programa que podamos aplicar en nuestro medio.

Estado actual del estudio Doppler uterino en el *screening* de la PE y sus complicaciones asociadas

Resultados en el segundo trimestre de gestación

El análisis y comparación de los diferentes estudios en términos de efectividad es extremadamente complejo debido a cuestiones metodológicas y a diversos factores que debemos considerar: el *valor predictivo positivo* dependerá de la edad gestacional, del método utilizado para definir la OVF como patológica y sobre todo de la prevalencia de las complicaciones que queramos identificar. Aumentará en poblaciones de alto riesgo, a mayor edad gestacional y con la utilización del IP para definir la OVF como patológica. Globalmente, podemos decir que éste *no ha superado el 50%* en las mejores condiciones. Ello significa que al menos la mitad de pacientes con Doppler uterino definido como alterado desarrollará el resultado pato-

lógico posterior. Contrariamente, el *valor predictivo negativo* se ha situado alrededor del 97-98%. Ello significa que la práctica totalidad de pacientes con Doppler uterino definido como normal tendrán un resultado óptimo posterior. Esta premisa cobra especial importancia aplicada a pacientes de riesgo.

El grupo de Nicolaides y cols. han estudiado a más de 32.000 gestaciones entre las semanas 22-24. La suya constituye la serie prospectiva mayor disponible hasta el momento actual. Utilizando la media del IP (media aritmética de los dos IP) y estableciendo el punto de corte por encima del percentil 95 (1,60 en su serie), identifican una población de riesgo que contiene alrededor del 43% de las pacientes que desarrollarán una PE y el 85% de las que requerirán una finalización de la gestación antes de la semana 34. La sensibilidad del método mejora con la severidad de la enfermedad, definida por la edad gestacional en el momento del parto. Con el CIR ocurre lo mismo, aunque el método es peor: sensibilidad global del 13% y del 56% para los CIR que requerirán una finalización de gestación antes de la semana 32. A su vez, los mejores resultados se obtienen para la asociación de PE y CIR, identificándose el 93% de los casos acontecidos antes de la semana 32.

Hoy parece mayoritariamente aceptado que el estudio Doppler uterino es útil en el segundo trimestre de la gestación, a la hora de identificar aquellas complicaciones relacionadas con una placentación anómala y que obtiene sus mejores resultados cuanto más severos y, por tanto, cuanto más precoces sean los casos de PE y/o CIR detectados. Ello permitirá plantear programas de vigilancia antenatal, sustituyendo o sumándose a los factores epidemiológicos de riesgo clásicos, pero no aplicar programas profilácticos que modifiquen la evolución natural de la enfermedad. El interés por seleccionar a la población de riesgo a una menor edad gestacional ha hecho que se traslade y evalúe el estudio Doppler uterino al final del primer trimestre de gestación, momento en que los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la enfermedad no están plenamente establecidos.

Resultados en el primer trimestre de gestación

Existen pocos estudios Doppler realizados antes de la semana 16. La serie mayor publicada hasta la actualidad es la del grupo de Nicolaides y cols. Está constituida por 3.324 gestaciones evaluadas entre las 11

y 14 semanas de gestación. Utilizando la media del IP y estableciendo el punto de corte en el percentil 95 (2,35), consiguen identificar al 60% de las PE y al 28% de los CIR que requirieron finalización de la gestación antes de la semana 32, con una especificidad y un valor predictivo negativo similares a los obtenidos en el segundo trimestre de gestación, 95 y 99% respectivamente. Aunque la sensibilidad del método es inferior a la obtenida en el segundo trimestre de la gestación, la ventaja potencial del *screening* precoz sería la de ensayar una posible medida profiláctica en un momento en el que la remodelación vascular de las arterias espirales se está produciendo.

Perspectivas futuras del estudio Doppler uterino en el *screening* de la PE y sus complicaciones asociadas. ¿Es posible mejorar los resultados obtenidos hasta el momento actual?

Metaanálisis recientes establecen que si bien el estudio Doppler uterino presenta una asociación estadística clara con la aparición posterior de PE y parte de sus complicaciones asociadas, aporta un grado de predicción moderada, ya que tiene un bajo impacto en la modificación de la probabilidad pre-test en poblaciones de bajo riesgo. Por el momento no existe un acuerdo unánime sobre la utilidad clínica del estudio Doppler uterino y existen diferentes líneas de actuación para mejorar, principalmente, su aplicabilidad. Podemos basarnos en determinados hechos fisiopatológicos para plantear las diferentes propuestas de actuación:

El proceso de placentación no es un fenómeno todo o nada sino que se trata de un proceso progresivo que no finaliza hasta el segundo trimestre de la gestación.

La mayoría de trabajos hasta el momento han evaluado la utilidad del estudio Doppler uterino únicamente desde un punto de vista transversal, sin tener en cuenta que los cambios que se producen en la circulación uteroplacentaria son progresivos. Existen algunos estudios en los que se ha realizado el estudio Doppler uterino de manera longitudinal (*screening secuencial* entre el primer y segundo trimestre de la gestación). En ellos se demuestra que aquellas pacientes que «tardan» en adquirir una circulación útero-placentaria de baja resistencia presentan también un riesgo incrementado para la aparición posterior de PE y/o CIR. Se consigue por tanto, no sólo mejorar los re-

sultados obtenidos con el estudio Doppler transversal en el segundo trimestre de la gestación, sino también cuantificar diferentes grados de riesgo.

Aunque la isquemia placentaria es considerada el focus de todas las manifestaciones etiopatogénicas de la PE, hoy se sabe que ésta no es el único factor primario de peso necesario para todas las formas de PE y se postula que existen unos factores maternos pre-disponentes que desempeñan un papel importante.

Esta teoría reciente ha suscitado interés a la hora plantear si es posible evaluar y *cuantificar el riesgo individual* que presenta cada paciente, determinando no sólo el grado de isquemia placentaria (a partir del estudio Doppler uterino), sino evaluando la presencia de riesgo epidemiológico (a partir de factores de riesgo independientes del IP uterino). Para ello, el grupo de Nicolaides y cols. ha evaluado un modelo similar al utilizado en el *screening* del síndrome de Down. Éste permite modificar la probabilidad pre-test de PE que presenta cada paciente (marcada por la prevalencia de la enfermedad en la población) en función de la presencia o ausencia de dichos factores de riesgo y del IP uterino. Se demuestra que es posible evaluar el riesgo individual que presenta cada paciente y mejorar sensiblemente los resultados obtenidos para la identificación global de PE, incluyendo aquellas formas de enfermedad que debutan cerca del término de la gestación.

Es un concepto básico que la PE es esencialmente una enfermedad endotelial sistémica y que, mucho antes de su manifestación clínica, las mujeres que desarrollan PE presentan evidencia de isquemia placentaria. Así pues, desde un punto de vista fisiopatológico se distinguen tres pasos fundamentales: isquemia placentaria, elevación anormal de determinados factores en plasma y estado final de alteración funcional y anatómica del endotelio vascular.

En la actualidad se plantea la posibilidad de realizar un *cribaje multifactorial* de la enfermedad, asociando diferentes marcadores de lesión placentaria y endotelial. En este sentido la combinación de otros marcadores bioquímicos al estudio Doppler uterino en el primer trimestre de gestación podría tener un futuro prometedor. Múltiples sustancias derivadas de la placenta pueden reflejar la hipoxia trofoblástica antes de la aparición de sus complicaciones asociadas. Las inhibinas y activinas son glicoproteínas producidas por la placenta que se encuentran elevadas de manera pre-

coz en las pacientes que posteriormente desarrollan PE. Recientemente han aparecido estudios, basados en la combinación del Doppler uterino con la inhibina o la activina A, que mejoran la sensibilidad y el valor predictivo del Doppler en etapas más precoces de la gestación. La disfunción endotelial es el segundo hecho fisiopatológico fundamental en la PE y alguna de sus complicaciones asociadas. Se ha demostrado que existen marcadores de disfunción endotelial (como las moléculas de adhesión endotelial) que también se encuentran elevados en estadios precoces de la enfermedad. Su utilidad asociada al Doppler uterino está siendo evaluado actualmente.

Estado actual del Doppler uterino en la clasificación pronóstica de los EHE y sus complicaciones asociadas

Recientemente, el estudio Doppler uterino se ha propuesto como herramienta útil, más allá del *screening*, en las gestaciones complicadas por EHE y/o CIR. Se ha demostrado que muestra una buena correlación con el pronóstico materno y perinatal a la hora de identificar aquellos casos que realmente tienen un riesgo elevado de resultado adverso. Se acepta que el estudio Doppler de la arteria umbilical es un método aceptado para el control de las gestaciones de riesgo. Informa de la «calidad» placentaria desde el lado fetal. Recientemente se ha postulado que el estudio Doppler uterino podría dar una información valiosa y complementaria desde el compartimiento materno:

1. En series de CIR leves diagnosticados al final de la gestación, el estudio Doppler uterino parece ser superior al umbilical a la hora de identificar insuficiencia placentaria asociada a mal resultado perinatal.
2. En series de EHE, el estudio Doppler uterino puede identificar aquellos casos que se comportan como verdaderas PE, asociándose a la aparición de complicaciones maternas y a mal resultado perinatal.

De confirmarse estos resultados preliminares, el estudio Doppler uterino podría incorporarse como herramienta pronóstica a los protocolos asistenciales de Doppler umbilical y fetal en las gestaciones complicadas por EHE y/o CIR.

Nuevas aplicaciones del estudio Doppler uterino

- Predicción del parto pretérmino espontáneo: datos recientes han confirmado que alrededor del 15-

20% de las gestaciones complicadas por un parto pretérmino presentan signos de placentación anómala, similares a los descritos en la PE. Por el momento, existen datos contradictorios en la literatura a la hora de establecer si el estudio Doppler uterino en el segundo trimestre de gestación aporta predicción para el parto pretérmino.

- Predicción de la reserva funcional placentaria durante el parto en gestaciones de alto riesgo: por el momento no se ha podido demostrar que el estudio Doppler uterino tenga valor clínico a la hora de predecir la aparición de distrés fetal durante el proceso del parto en gestaciones de riesgo.

PUNTOS FUERTES

- El estudio Doppler uterino permite una valoración indirecta del proceso de placentación desde el compartimiento circulatorio materno (invasión trofoblástica de las arterias espirales).
- Permite identificar gran parte de las complicaciones placentarias severas en el segundo trimestre de la gestación (principalmente las que requieren una finalización precoz de la gestación o las que asocian PE y CIR).
- Sirve para identificar poblaciones con una elevada incidencia de PE y/o CIR (en general > 10%).
- Permite aplicar programas de control prenatal sobre gestaciones de riesgo correctamente seleccionadas.
- Aporta predicción independiente de los factores epidemiológicos de riesgo clásicos, por lo que la asociación del estudio Doppler uterino con el riesgo epidemiológico aumenta la tasa de detección de PE.
- Aporta información complementaria al estudio Doppler umbilical en los casos de CIR leve que debutan cerca del término de la gestación, permitiendo la selección del subgrupo con riesgo perinatal incrementado.
- Ha demostrado tener mayor utilidad que variables clínicas clásicas (como la proteinuria e HTA) para realizar una clasificación pronóstica de los EHE.
- Existen diferentes líneas de actuación abiertas (estudio Doppler secuencial, estimación del riesgo individual, estudio multifactorial) que pueden mejorar los resultados en el futuro.

PUNTOS DÉBILES

- La aplicabilidad clínica del estudio Doppler uterino se encuentra limitada por la baja prevalencia de la PE y sus complicaciones asociadas en poblaciones de bajo riesgo. Éste presenta un bajo impacto sobre la modificación de la probabilidad pre-test de la paciente de bajo riesgo.
- La detección global de la PE mediante el estudio Doppler uterino está limitada debido al carácter multifactorial de la enfermedad. Las formas que debutan cerca del término constituirían una entidad etiopatogénica diferente de las formas que debutan precozmente.
- La aplicación del estudio Doppler uterino en el segundo trimestre para seleccionar una población sobre la que iniciar una profilaxis con aspirina, no ha demostrado unos resultados claramente beneficiosos.
- El estudio Doppler uterino en el primer trimestre de gestación permitiría la selección precoz de la población de riesgo sobre la que ensayar diferentes esquemas profilácticos. Por el momento, éste se encuentra limitado por su menor sensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

Artículo sobre anatomía y cambios fisiológicos durante la placentación. Cambios en Doppler uterino

1. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S. In vivo investigations of the anatomy and the physiology of early human placental circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; **1**:435-45.

Artículos de opinión sobre el estudio Doppler uterino

2. Lees C. Uterine artery Doppler: time to establish the ground rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16**:607-9.
3. Papageorgiou AT, Cicero S, Yu CK, Bower S, Nicolaides KH. Screening for placental insufficiency by uterine artery Doppler. *Prenat Neonat Med* 2001; **6**:27-37.
4. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening test of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; **104**(6):1367-91.

Artículos sobre Doppler uterino en el segundo trimestre de gestación

5. Albaiges A, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One- satge screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 week's gestation. *Obstet Gynecol* 2000; **96**:559-64.
6. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicentric screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**:441-9.
7. Papageorgiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005; **112**:1-7.
8. Yu CH, Smith G, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**:429-36.

Artículos sobre Doppler uterino en el primer trimestre de gestación

9. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**:583-6.
10. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of uteroplacental circulation in the early prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *BJOG* 1997; **104**:674-81.
11. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**:490-4.
12. Campbell S. First-trimester screening for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**:487-9.

Artículos sobre estudio Doppler uterino longitudinal

13. Prefumo F, Güven M, Ganapaty R, Thilaganathan B. The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight. *Obstet Gynecol* 2004; **103**(4):764-8.
14. Kurdi W, Fayyad A, Thakur V, Harrington K. Delayed normalisation of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; **117**:20-3.
15. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Longitudinal changes of uterine artery blood flow pattern between the first and second trimester of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* (in press).

Artículo sobre Doppler uterino en el CIR

16. Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, Arreghini A, Teruzzi M, Pezzullo JC, Ghidini A. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**:932-6.

Artículo sobre Doppler uterino en los estados hipertensivos del embarazo

17. Frusca T, Soregaroli M, Platto C, Enterri L, Lojaco A, Valcamonica A. Uterine artery velocimetry in pa-

tients with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2003; **102**(1):136-4.

18. Li H, Gudnason H, Olofsson P, Dubiel M, Gudmundsson S. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclampsic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**:459-63.

Artículos sobre Doppler uterino asociado a marcadores bioquímicos

19. Spencer K, YU CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free B-HCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; **25**:949-53.

Artículos sobre la utilización de aspirina en la prevención de PE

20. Yu CK, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine Doppler at 23's gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**:233-9.
21. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2002; **98**:861-6.

Patología neonatal del crecimiento intrauterino restringido

J. Figueres

INTRODUCCIÓN

Se define como recién nacido de bajo peso para la edad gestacional (BPEG) o pequeño para la edad gestacional al que presenta un peso de nacimiento inferior al percentil 10 para su edad gestacional. El 22% de estos niños son pequeños constitucionales, con un potencial de crecimiento intacto. El resto son los crecimientos intrauterinos restringidos, en los cuales una noxa generalmente externa (placentaria) ha limitado el potencial de crecimiento. Estos CIR pueden a su vez ser armónicos o simétricos cuando la alteración ha sido precoz, en la fase de división celular, o bien disarmónicos o asimétricos si ha sido tardía, en la fase de crecimiento celular.

Cuando al BPEG o CIR se añade un nacimiento prematuro, a lo anterior hay que añadir toda la problemática ligada a la inmadurez de los órganos y/o funciones del neonato⁽¹⁾.

Fisiopatología del CIR

1. Disfunción uteroplacentaria: disminución de oxígeno, glucosa, lactato, aminoácidos.
2. Neuroendocrino: aumento del cortisol, disminución de la insulina, IGF-I, T₄, factor de crecimiento epidérmico.
3. Estrés oxidativo secundario a hipoxia intrauterina y menor capacidad antioxidante.

PUNTOS CONTROVERTIDOS

1. ¿Comporta el BPEG una mayor morbimortalidad a corto plazo en el a término?

2. ¿Comporta el BPEG una mayor morbimortalidad a corto plazo en el pretérmino?
3. ¿Es frecuente que a la patología propia del pretérmino extremo + BPEG se asocie una malnutrición postnatal (o crecimiento extrauterino restringido)?
4. ¿Es peor el pronóstico neurológico del BPEG?
5. ¿Es peor el pronóstico somatométrico del BPEG?
6. ¿Existen repercusiones sobre la salud a largo plazo en el BPEG?

DISCUSIÓN

1. En el BPEG a término, la mortalidad está elevada si su peso es < oercentil 2,5 (x10), o se encuentra entre 1.500-2.500 g (x 5-30) o es <1.500 g (x 70-100). Respecto a la morbilidad, Minior⁽²⁾ ha efectuado un estudio caso-control (1:3) en embarazos no complicados, controlando las influencias de tabaquismo, sexo y raza por el apareamiento. En este estudio, en el BPEG aumentan: hipoglucemia, trombopenia, hiperbilirrubinemia y depresión postnatal, con mayor ingreso en UCI. Otras afecciones descritas son poliglobulia, hipotermia, hipoglucemia, emisión de meconio, hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN), insuficiencia renal aguda (IRA), enterocolitis necrotizante (ECN), acidosis, asfixia y encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHIN)⁽³⁾.

2. En la literatura se encuentran resultados contradictorios. Ello depende de las gráficas de referencia utilizadas (curvas fetales, curvas neonatales) y del percentil exigido como punto de corte para definir el

TABLA I CORRECCIÓN BPEG EN <32 SEMANAS EN LA UIN

BPEG nacer	Peso < p10 al alta	Grupo de corrección	
No	No	Innecesaria	57,0%
Sí	No	Corrección	2,5%
Sí	Sí	No corrección	9,4%
No	Sí	Malnutrición postnatal	14,3%

Supervivientes: 1165 (83,2%). Exitus: 235: 16,8%.

CIR (percentil 10, percentil 3 (próximo a -2 desviaciones estándar). Para solucionarlo, en el BPEG pretérmino siempre es conveniente ajustar los datos en función de la edad gestacional.

En el BPEG pretérmino aumenta la mortalidad^(1,2-4,6), la enfermedad de la membrana hialina (EMH)^(1,2,5-7), ECN^(1,2,5,6,8), hemorragia intraventricular (HIV)^(1,5,9), displasia broncopulmonar (DBP)^(10,11) y retinopatía del prematuro (ROP)^(12,13). No parece influir en la leucomalacia periventricular (LMPV)^(4,14) e incluso la disminuiría en caso de preeclampsia⁽¹⁵⁾. Otros estudios tampoco encuentran relación con la HIV^(4,16,17) e incluso podrían disminuirla⁽¹³⁾. Sin embargo, la mayoría de estudios que encuentran «beneficio» en el BPEG (disminución de EMH^(4,18) y de HIV⁽¹⁸⁾) suelen estratificar los niños por peso en vez de por edad de gestación, siendo entonces los CIR lógicamente más maduros.

A continuación se presenta la experiencia de la Unidad Integrada de Pediatría, integrada por tres hospitales (HCP + HCM + HSJD), durante el período 1995 a 2004 y analizando 1.400 prematuros < 32 semanas, clasificados según las curvas de crecimiento de Umbral'94. Doscientos veintitres fueron BPEG (15,9%) y 1.177 NO BPEG (84,1%). No hubo diferencias significativas de edad gestacional entre los dos grupos (28,3 ± 2,33 y 28,6 ± 2,16, respectivamente), por lo que las diferencias encontradas se debían al BPEG y no a la posible inmadurez acompañante.

Al analizar la patología neonatal y evolución, se encontró en los BPEG una mayor mortalidad (OR:1,869; 95%CI: 1,328-2,631; p < 0,001), y en los supervivientes más DBP (O2 a 28 días) (OR:1,768; 95%CI: 1,190-2,626; p = 0,004) y más ROP (OR: 2,098; 95% CI: 1,438-3,061; p < 0,001). No se demostró influencia en: EMH, EPC, HIV, LMPV o ECN.

Las variables con influencia significativa en la predicción de mortalidad en los < 32 semanas en una

TABLA II SECUELAS NEUROLÓGICAS EN <32 SEM SEGÚN BPEG < P10 EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA DURANTE 1995 A 2004

	NO BPEG-301	BPEG-70	p
Normales	264 (87,7%)	62 (88,6%)	NS
Alt. leve	15 (5,0%)	3 (4,3%)	
Alt. moderada	16 (5,3%)	3 (4,3%)	
Alt. grave	6 (2,0%)	2 (2,9%)	

738 RN - 130 exitus (17,6%) = 608 a seguir. Seguidos 12 o más meses de edad corregida = 371 (61,0%).

regresión logística que ha incluido 1.330 casos han sido (OR y 95%CI): edad gestacional (0,63; 0,40-0,97), insuficiencia renal (5,26; 2,99-9,23), hemorragia ventricular (2,82; 1,90-4,20), Apgar 1 minuto (0,84; 0,77-0,92), presencia de BPEG (1,59; 1,02-2,48), enterocolitis necrotizante (2,31; 1,22-4,36), membrana hialina (1,62; 1,10-2,27) y reanimación energética (1,45; 1,11-1,91). Por lo tanto, la existencia de un BPEG aumenta 1,59 veces la probabilidad de muerte.

3. La tabla I muestra nuestros resultados. Cabe resaltar que de los BPEG al nacer, el 79% no corrigieron su peso durante el ingreso neonatal y que el 20% de los NO BPEG cayeron por debajo del percentil 10 de peso al alta.

4. En el lactante, el estudio mediante el NBAS de Brazelton muestra menor actividad, hipotonía, alteración del patrón del sueño, problemas en la alimentación y menor respuesta al entorno. Suelen ser lactantes «poco gratificantes para el adulto», con un CD límite en el 38%. Sin embargo, según nuestra experiencia las secuelas neurológicas más significativas suelen ser iguales a los NO BPEG (Tabla II).

En el escolar, el CI suele ser límite (66% en armónicos vs 32% en disarmónicos). A los 8 años de edad, un 25% muestran defectos del lenguaje y disfunción cerebral mínima (hiperactividad, mala coordinación fina). A los 9-11 años se constatan dificultades del aprendizaje, con un menor rendimiento escolar en el 50%.

En el adolescente se encuentran resultados algo dispares. Los a término con CIR presentan similares CI a los 17 años⁽¹⁹⁾, pero si el CIR es < p3 se constata un menor rendimiento escolar a los 12 y 18 años⁽²⁰⁾ y más dificultades de aprendizaje. Un bajo peso, baja talla y un perímetro craneal reducido comportan menor CI, especialmente en varones «sin catch-up»⁽²²⁾.

5. El peso se recupera en 9-12 meses. Sin embargo, sólo un 59% < 1.500 g con CIR serán normales al 1 año. Los «sin catch-up» mostrarán un perímetro craneal inferior en la edad adulta. El *catch-up* se correlaciona con la hipernutrición postnatal precoz (días 2 a 10 de vida), y este aporte nutricional precoz se correlaciona con el CI a 18 meses y 6 años⁽²³⁾. Los «sin catch-up» a los 2 años tendrán menor CI (como los no-CIR «con catch-down»)⁽²⁴⁾.

La talla o longitud se recupera (excepto 2 cm) hasta los 7 años, independientemente de factores ambientales. ¡No hiperalimentar al niño!⁽²⁵⁾, pues favorecería la obesidad. Es poco probable la recuperación de talla a los 3-4 años o a la adolescencia si existe un CIR simétrico al nacer, CIR presente antes de semana 26 de embarazo o un perímetro craneal reducido antes de semana 34. Si la talla no se recupera a los 3 años, la administración de HGH (0,24-0,48 mg/kg*sem) parece efectiva y segura⁽²³⁾.

Según nuestra experiencia (Tabla III), al año de edad corregida un 35% de los BPEG presentan un peso < p10, un 22% una talla < p10 y un 11% un perímetro craneal < p10.

6. Aparte de una menor fertilidad en varones (hipogonadismo en los «sin catch-up»⁽²⁷⁾, más hipertensión arterial (x 3-4) tanto a los 7 años⁽²⁸⁾ como a los 18 años⁽²⁹⁾, hipercorticismo⁽³⁰⁾ y una menor respuesta a las vacunas⁽³¹⁾, la afección más seria es el síndrome metabólico (o síndrome X) a los 65 años, cuya incidencia se multiplica por 10. Este síndrome incluye una diabetes tipo II por resistencia a la insulina, con hiperinsulinismo (especialmente si hay una diabetes paterna sin diabetes materna⁽³²⁾), hipertensión arterial, hi-

TABLA III SECUELAS SOMATOMÉTRICAS EN <32 SEM. SEGUN BPEG <P-10 EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA DURANTE 1995 A 2004

<i>Al alta (vivos)</i>	<i>NO BPEG-620</i>	<i>BPEG-118</i>	<i>p</i>
Peso<P-10	148 (23,9%)	103 (87,3%)	0,000
<i>1 año</i>	<i>NO BPEG-226</i>	<i>BPEG-55</i>	<i>p</i>
Peso<P-10	25 (11,1%)	19 (34,5%)	0,000
Talla<P-10	18 (8,0%)	12 (21,8%)	0,003
PC<P-10	14 (6,2%)	6 (10,9%)	NS
<i>2 años</i>	<i>NO BPEG-113</i>	<i>BPEG-34</i>	<i>p</i>
Peso<P-10	16 (14,2%)	14 (41,2%)	0,001
Talla<P-10	9 (8,0%)	8 (23,5%)	0,013
PC<P-10	6 (5,6%)	5 (14,7%)	NS

perlipemia e hipercolesterolemia, tendencia a la obesidad y otras alteraciones como aumento del fibrinógeno y del factor VII. Todo ello favorece la aparición de enfermedad coronaria y accidente vascular cerebral.

PUNTOS SIN DISCUSIÓN

1. El BPEG en un a término no es un proceso benigno, y en el pretérmino aumenta la mortalidad.
2. En el BPEG pretérmino siempre es conveniente ajustar los datos en función de la edad gestacional.
3. Los BPEG presentarán retraso escolar y del rendimiento académico proporcionales al grado de alteración.
4. Un buen nivel socioeconómico de los padres mejora el resultado a largo plazo.
5. El síndrome metabólico a los 65 años, que favorece la aparición de enfermedad coronaria y accidente vascular cerebral, es 10 veces más frecuente en el BPEG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation - Double jeopardy? *Clin Perinatol* 2004;**31**:453-474.

2. Minior VK, Divon MY. Fetal growth restriction at term: myth or reality? *Obstet Gynecol* 1998;**92**:57-60.
3. Figueras J, Villa Elizaga I. Recién nacido de bajo peso. Postmadurez. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*. 8ª ed. Ed.Ergon, Madrid. 2001. pp 93-99.
4. Bartels DB, Kreinbrock L, Damman O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Childh Fet Neonat Ed* 2005;**90**:F53-F59.
5. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003;**188**:1596-1601.
6. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**182**:198-206.
7. Ley D, Wide-Swensson D, Svenningen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr* 1997;**86**:1090-1096.
8. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Acta Paediatr* 2003;**92**:111-113.
9. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzi G, Baltaro F, Stronati M, Ometto A. Significance of low birth-weight for gestational age among very preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;**104**:668-673.
10. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003; **269**:40-44.
11. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003;**111**:483-487.
12. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, Israel Neonatal Network. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population based study. *J Pediatr* 2003; **143**:186-191.
13. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003;**111**:1273-1277.
14. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M; Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;**105**:865-871.
15. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;**107**:877-884.
16. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med* 2000;**28**:104-110.
17. Claris O, Besnier S, Lapillonne A, Picaud JC, Salle BL. Incidence of ischaemic-hemorrhagic cerebral lesions in premature infants of gestational age ≤ 28 weeks: a prospective ultrasound study. *Biol Neonate* 1996;**70**:29-34.
18. Procianoy RS, García-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular hemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1980;**55**:502-505.
19. Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS. Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 2001; **138**: 87-91.
20. Larroque B, Bertrais S, Czernichov P, Leger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 2001;**108**:111-115.
21. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescent born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;**112**:301-307.

22. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 2001;**50**:91-96.
23. Brandt I, Sticker EJ, Lenze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;**142**:463-468.
24. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;**143**:163-170.
25. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998;**133**:67-72.
26. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Kolega AC, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;**111**:1253-1261.
27. Cicognani A, Alessandrini R, Pasini A, Pirazzoli P, Casio A, Barbieri E, Cacciari E. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *J Pediatr* 2002;**141**:376-380.
28. Yiu V, Buka S, Zurakowski D, McCormick M, Brenner B, Jabs K. Relationship between birthweight and blood pressure in childhood. *Am J Kidney Dis* 1999;**33**:253-260.
29. Leon DA, Johansson M, Rasmussen F. Gestational age and growth rate of fetal mass are inversely associated with systolic blood pressure in young adults: An epidemiologic study of 165,136 swedish men aged 18 years. *Am J Epidemiol* 2000;**152**:597-604.
30. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Parviainen M, Halonen P, Voutilainen R. Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12-year-old children born small for gestational age. *J Pediatr* 2002;**141**: 477-482.
31. Mc Dade TW, Beck MA, Kuzawa C, et al. Prenatal undernutrition, postnatal environments, and antibody response to vaccination in adolescence. *Am J Clin Nutr* 2001;**79**:543-548.
32. Lindsay RS, Dabelea D, Roumain J, et al. Type 2 diabetes and low birth weight: The role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. *Diabetes* 2000;**49**:445-449.

Novedades en diagnóstico prenatal.

Screening del primer trimestre

A. Fortuny

INTRODUCCIÓN

El término «diagnóstico prenatal» se aplicó inicialmente en los años 60 al abrirse la posibilidad de diagnosticar anomalías genéticas fetales a partir de las células del líquido amniótico obtenidas mediante amniocentesis (AC) y más tarde en estudios de células placentarias mediante la biopsia corial (BC), sangre fetal (cordocentesis) y otros líquidos biológicos y tejidos.

La incorporación de la ecografía en los años 70 permitió facilitar el acceso a la intimidad fetal y la inocuidad en la práctica de procedimientos eco-guiados de diagnóstico invasivo para la obtención de células fetales, y con su mejora tecnológica ha hecho posible el estudio por imagen del feto en tiempo real para el diagnóstico de un número creciente de malformaciones fetales y otras modificaciones estructurales fetales más sutiles que se asociaban a determinadas anomalías cromosómicas, designadas como «marcadores ecográficos de aneuploidía». En 1985 se describió el «pliegue nucal» como primer «marcador ecográfico» para el síndrome de Down (SD) en el segundo trimestre (Benacerraf y cols., 1985) y su presencia (semanas 15-24) incrementa por 17 el riesgo correspondiente a la edad de la gestante para el SD.

Paralelamente, en los años 80 se puso en evidencia que la presencia de fetos afectados de trisomías 21 y 18 se reflejaba en modificaciones substanciales en los niveles en suero materno de determinadas proteínas de origen fetal o placentario. Por este motivo se designaron como «marcadores séricos o bioquímicos de aneuploidía» (Tabla I).

A lo largo de más de tres décadas, la difusión y progreso tanto en el acceso al feto y su entorno como en la tecnología genética han conducido a amplias posibilidades y fiabilidad en el diagnóstico prenatal citogenético y molecular.

Actualmente, el DP se contempla como parte integral y esencial de la atención prenatal y su objetivo fundamental es el de dar respuesta al deseo de la mujer en obtener información específica sobre el estado de su futuro hijo, en la medida que la tecnología actualmente asequible lo haga posible, para adoptar actitudes sobre la base de la información recibida y tomar decisiones en caso de la presencia de alguna anomalía.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS FETALES

Problemas

Dependencia de procedimientos de carácter invasivo

El diagnóstico genético exige obviamente la obtención de material celular fetal, ya sea para análisis citogenético en metafases adecuadas, análisis molecular en ADN fetal o estudios de citogenética molecular en metafases y células en interfase combinando ambas tecnologías. En cualquier caso, ello exige acceder mediante procedimientos invasivos al entorno fetoplacentario, lo cual no está exento de riesgo para la continuidad normal de la gestación. Esta depen-

TABLA I «MARCADORES» DE CROMOSOMOPATÍA. CONCEPTO

NO SON DIAGNÓSTICOS
<p>Marcadores en suero materno</p> <p>Sustancias de origen fetal o placentario detectables en suero materno que, en presencia de determinadas anomalías cromosómicas fetales, se encuentran significativamente incrementadas o reducidas respecto a fetos sin tales anomalías</p>
<p>Marcadores ecográficos</p> <p>Modificaciones fetales detectables ecográficamente cuya presencia es significativamente más frecuente en presencia de fetos con anomalías cromosómicas respecto a fetos cromosómicamente normales</p>

TABLA II FACTORES DE RIESGO: EDAD MATERNA. RIESGO VARIABLE EN FUNCIÓN DE LA EDAD

<p>Anomalías edad-dependientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trisomía 21 (síndrome de Down) • Trisomía 18 (síndrome de Edwards) • Trisomía 23 (síndrome de Patau) • 47,XXX (Triple X) • 47,XXY (síndrome de Klinefelter)
<p>Sin relación a edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45,X (síndrome de Turner) • 47,YYY • Translocaciones

dencia de la invasividad para alcanzar el diagnóstico ha persistido hasta el momento actual y va a permanecer en tanto no se consiga un medio efectivo de diagnóstico cromosómico no invasivo. En este sentido, el estudio basado en el aislamiento de células fetales de la circulación materna no ha sido particularmente fructífero para su aplicación en la práctica clínica. Sin embargo, en algunos aspectos concretos, puede aplicarse el estudio de ADN fetal obtenido del plasma materno sin necesidad de aislar células fetales.

Selección de gestaciones de riesgo para test invasivo

Por razones tanto de riesgo para la continuidad del embarazo como de coste efectividad (eficiencia) pronto se puso en evidencia que no era razonable practicar procedimientos invasivos a todas las gestantes. Ello condujo inicialmente a seleccionar las gestaciones consideradas de mayor riesgo en base a la edad materna, factor de riesgo epidemiológico bien conocido por muchos años para determinadas aneuploidías denominadas «edad-dependientes» (Tabla II). El test de cribado consistía simplemente en preguntar: ¿qué edad tiene Ud.?, y ¿ha tenido algún hijo previo con anomalía cromosómica?

Esta estrategia, aplicada como criterio único de modo casi general en gestantes mayores de 35 años hasta los años 80, se ha mostrado claramente de muy escasa efectividad por varias razones:

- Por el número de procedimientos invasivos practicados innecesariamente (equivalente a falsos positivos).

- Por el riesgo potencial de pérdida de gestaciones normales como resultado de la amniocentesis (1%) (Tabor y cols., 1986) para un riesgo de trisomía 21 a término que es del 0,5% en gestantes de 35 años, con tendencia a igualarse al aumentar la edad materna. Aunque se acepta que, en manos experimentadas, el riesgo de pérdida fetal post-amniocentesis puede ser inferior, el cálculo optimista podría estimar que se produciría la pérdida de un feto normal para cada trisomía 21 diagnosticada.
- Por el hecho de ignorar la mayor parte de la población de gestantes, de edad inferior, en las que se generan más de 2/3 de las aneuploidías (aproximadamente y variable en razón de la distribución de edades en la población de estudio).
- Si se aplica la edad materna como criterio único de selección (cribado de base epidemiológica) debe considerarse como «falsos negativos» de esta estrategia de cribado el 60-65% de las anomalías cromosómicas que se generan y no son detectadas.
- A lo largo de las últimas dos décadas, la proporción de gestantes cuya edad supera los 35 años se ha incrementado notablemente. Actualmente, en nuestro entorno se estima en alrededor del 20% de las gestantes y en proporción aún mayor en concentraciones urbanas industrializadas. Ello implica, por razones epidemiológicas, que el número de anomalías cromosómicas edad-dependientes que potencialmente se van a generar sufre un incremento.

TABLA III SCREENING DE ANEUPLOIDIA FETAL: OBJETIVOS. ESTABLECER ESTRATEGIAS DE SCREENING POBLACIONAL

<i>Efectividad</i>	←— TEST —→	<i>Eficiencia</i>
1. Detección		1. Coste del test
2. Aceptación		2. Valor predictivo
3. Aceptación de test invasivo		Varía con prevalencia
4. Proporción optan IVE		(Probabilidad pre-test)

«Coste» en pérdida fetal por procedimientos invasivos.

¿Soluciones?

Residen esencialmente en cómo modificar las estrategias de cribado o *screening* poblacional para que alcancen mayor efectividad en su capacidad predictiva, mejorando la selección de las gestantes «con mayor riesgo» a las que ofrecer un procedimiento diagnóstico, ya sea amniocentesis en el segundo trimestre o biopsia corial en el primero:

- Las estrategias de *screening* poblacional, con oferta a toda la población de gestantes, deben valorar el test sobre la base de su efectividad y eficiencia. La efectividad no sólo depende de su sensibilidad o índice de detección sino también de otras variables si el objetivo final es reducir la prevalencia de SD y otras aneuploidías en nacidos (Tabla III). La respuesta de la gestante a cualquiera de las estrategias de cribado depende, sin embargo, de su percepción individual del riesgo para el curso de su gestación de alcanzar un diagnóstico de certeza mediante una prueba invasiva frente al de ignorar la presencia de un feto afecto. En la valoración de la eficiencia se incluyen factores de coste económico, algunos mensurables pero otros, como la pérdida de un feto normal, de imposible cuantificación económica. El objetivo paralelo es el de minimizar el número de tests invasivos innecesarios mediante la reducción de falsos positivos e incremento de sensibilidad y valores predictivos (Tabla IV).

Alternativas para screening de aneuploidías

La introducción del *screening* bioquímico aplicando la determinación de valores de los «marcadores», sustancias cuyas variaciones en presencia de trisomía

TABLA IV SCREENING DE ANEUPLOIDIA FETAL: OBJETIVOS. MINIMIZAR TESTS INVASIVOS INNECESARIOS

↓ Reducir	↑ Incrementar
Falsos positivos de la estrategia de screening	Sensibilidad Valores predictivos

21 (y otras aneuploidías) tenían suficiente capacidad discriminante frente a gestaciones con fetos no afectados. Esta estrategia se inició para su aplicación en el segundo trimestre con el denominado «triple *screening*» (AFP, hCG y E₃) o doble *screening* (AFP y hCG) combinados a la edad materna en un cálculo multivariado de riesgo, estableciendo como punto de corte, considerado de riesgo suficiente para ofrecer amniocentesis, el de 1/270.

- Ello permitió su aplicación a las gestantes más jóvenes, ofreciéndose eventualmente también a las de edad avanzada, con lo cual se ofrecía un riesgo individualizado en base no sólo a su edad sino también a las modificaciones introducidas mediante otros parámetros específicos para cada gestación. En algunos centros se incluía independientemente la presencia o ausencia de marcadores ecográficos.
- En términos generales, con la aplicación de esta estrategia se consiguió mejorar sensiblemente los resultados con índices de detección de 60% con falsos positivos del 7%. En el análisis de nuestro estudio prospectivo de intervención en cerca de 9.000 gestaciones en población de bajo riesgo, utilizando el cribado bioquímico combinado a edad materna entre las semanas 14-18 y aplicando un corte de riesgo de 1/270, el índice de detección para la trisomía 21 fue del 65% con un 11% de falsos positivos. Con la utilización del pliegue nucal aisladamente (valores superiores al percentil 95) era del 45% con falsos positivos del 5% (Tabla V) (Fortuny y cols., 2004). Esta es actualmente todavía la estrategia más extendida y descansa en el diagnóstico mediante amniocentesis y cultivo para obtención de metafases adecuadas para estudio citogenético convencional.
- Este proceso adolece del período relativamente largo entre la obtención de células amnióticas y del resultado definitivo (10-20 días). Más recientemente se han introducido las técnicas más rápidas

TABLA V CIBADO DE 2º TRIMESTRE. UDP. CLINIC. TASA DE DETECCIÓN Y FALSOS POSITIVOS

Grupo edad	Bioquímica + Eco (PN)			Bioquímica		
	(%)	Detección	F.P	(%)	Detección	F.P
<35	70,0	(7 / 10)	10,1	60,0	(6 / 10)	7,0
35-37	77,0	(7 / 9)	29,9	66,6	(6 / 9)	32,8
>37	100	(1 / 1)	36,9	100	(1 / 1)	56,1
Total	75,0	(15 / 20)	14,9	65,0	(13 / 20)	11,0

Unitat de Diagnòstic Prenatal. Hospital Clínic 1993-2001 (n=8.874). AFP+b-hCG+ PN+Edad Materna (Fortuny y cols., 2004).

TABLA VI FISH Y QF-PCR: DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE ANEUPLOIDÍAS COMUNES. ANOMALÍAS NUMÉRICAS DE CR. 13,18,21, X,Y

FISH: Estudios paralelos con cariotipo estándar (10.000) (Eiben y Glaubitz, 2005)

• Concordantes en cariotipo normal	99,6%
• Mosaico clarificado por cariotipo	0,6%
Total anomalías observadas	
• Trisomías 21 (182), 18 (73) y triploidía (36)	291
	(todas concordantes)
• Anomalías no detectadas (FISH normal)	51
Equilibradas sin repercusión	29
Desequilibradas	22 (0,22%)

QF-PCR vs cariotipo estándar: (7720). Para Trisomias 13,18,21. (Mann y cols. 2004)

• Anomalías	5,7%
• Error diagnóstico en no-mosaico	0
• Fallo de amplificación	0,09%
• Resultado en 24 horas	97%

de citogenética molecular como son la FISH (Hibridación *in situ* fluorescente) y QF-PCR (PCR fluorescente cuantitativa) utilizando sondas específicas para determinados cromosomas (habitualmente 21,18,13,X,Y) marcadas con fluorocromos, que permiten establecer la presencia de estos cromosomas en exceso. Aunque la sensibilidad para la detección de los cromosomas específicos es elevada y la rapidez en la obtención de resultado es notable (24-48 horas), la limitación aducida para estas tecnologías es que no detectan otras anomalías que puedan estar presentes (anomalías estructurales como translocaciones o deleciones), aunque menos frecuentes y posiblemente de menor re-

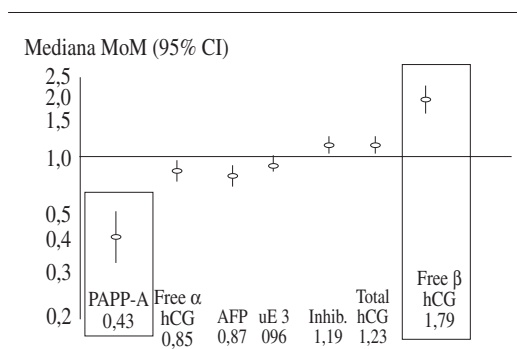
percusión clínica si no se asocian a anomalías ecográficas. La difusión de estas técnicas de diagnóstico rápido, particularmente la QF-PCR, está actualmente en el ánimo de muchos centros europeos de diagnóstico prenatal genético. El «National Screening Committee» del Reino Unido ha recomendado que se ofrezca el resultado rápido como parte del NHS Service a todas las mujeres sometidas al procedimiento invasivo.

En la serie más amplia publicada en cerca de 8.000 diagnósticos prenatales, no se observó ningún error diagnóstico para las trisomías no mosaico 13, 18 y 21, con fallos de amplificación del 0,09%, y en 97% de los casos se emitió el informe al día siguiente (Tabla VI) (Mann y cols., 2004). Para la FISH, estudios similarmente amplios (10.000 casos) en paralelo con el cultivo convencional y cariotipo estándar. El 99,6% eran concordantes y sólo en 0,6% una sospecha de mosaicos menores se clarificó mediante cariotipo estándar y el 0,22% de anomalías cromosómicas fenotípicamente relevantes pasaron indetectadas (Tabla VI) (Eiben y Galubitz, 2005). En este sentido existe actualmente un debate no resuelto ya que hasta ahora las técnicas de diagnóstico rápido se apoyaban con el ulterior resultado del cariotipo convencional, pero los límites de la tecnología en estudio genético aplicables en clínica todavía permanecen abiertos y otras nuevas aportaciones como la hibridación genómica comparativa (CGH) permiten la detección de desequilibrios en el genoma hasta ahora no detectables (Le Caine, 2005).

¿Screening más precoz?

La sustancial mejora introducida con la aplicación de marcadores séricos maternos en el *screening* bioquímico en el 2º trimestre y el hallazgo de marcado-

TABLA VII DESVIACIÓN EN MARCADORES DEL PRIMER TRIMESTRE INTERNATIONAL PRENATAL SCREENING RESEARCH GROUP MULTICÉNTRICO. CASO-CONTROL. 77 SINDROME DE DOWN



Wald y cols., 1995.

res bioquímicos potencialmente útiles en el primer trimestre estimuló el desarrollo de estrategias de cribado más precoz, con las ventajas inherentes que ello conlleva para la gestante.

Entre los distintos marcadores analizados se puso en evidencia que, durante el primer trimestre, la mayor capacidad discriminativa en las desviaciones que mostraban en presencia de fetos afectados de trisomía 21 frente a fetos con cariotipo normal eran la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción libre de la subunidad β -hCG (Tabla VII).

Por otro lado, la descripción del acúmulo de líquido en la nuca fetal como translucencia nucal (TN) y su asociación a cromosopatías fetales (Nicolaidis y cols.,

TABLA VIII SCREENING DEL SÍNDROME DE DOWN EN EL PRIMER TRIMESTRE BIOQUÍMICA Y T. NUCAL. DISTINTAS OPCIONES

	% Índices de detección para % IFP		
	5%	7%	10%
Edad materna			
+ T. Nucal (TN)	63	67	72
+ β -hCG+PAPP-A	62	67	72
+ TN + β -hCG	68	73	78
+ TN + PAPP-A	75	78	83
+TN + β -hCG + PAPP-A	80	84	87

Adaptado del Modelado de Wald y Hackshaw, 1997.

1992) se consolidó como un marcador ecográfico clínicamente útil en el primer trimestre (semanas 10-13).

- La asociación de marcadores bioquímicos y ecográficos a la edad materna, en un cálculo multivariado de riesgo, aplicado en el primer trimestre, fue objeto de diversos estudios retrospectivos de modelación matemática y se mostró de potencial eficacia para su ulterior aplicación en estudios prospectivos de intervención. La valoración comparativa de distintas combinaciones de marcadores durante el primer trimestre mostró que el test combinando fbhCG, PAPP-A y TN obtenía la mayor eficacia (Tabla VIII).
- Existen ya varios estudios prospectivos de intervención que coinciden en señalar su eficacia (Tabla IX). Los resultados del estudio prospectivo en

TABLA IX TEST COMBINADO: SERIES PROSPECTIVAS

Autor	B	.A.	D.R. T21 (%)	D.R. T18-13 (%)	FPE (%)
Kratz, 00	5.809	10-13	91	100	8,7
Niemimaa, 01	1.602	10-13	80	100	5,4
Schuchter, 02	4.939	10-12	86	–	5,0
Kaisenberg, 02	3.864	11-14	94	93	6,6
Bindra, 02	14.383	10-13	91	97	6,8
Spencer, 03	12.339	10-14	92	100	5,2
Wapner, 03	8.216	10-13	85	64	10,7
Bach, 04	3.492	11-13	83	86	5,4
Stenhouse, 04	5.084	11-14	93	100	5,9
Clinic, 04	4.447	8-14	91	83	3,8
Total	64.175	–	89 (246/277)	92 (115/125)	6,3

TABLA X SCREENING DEL PRIMER TRIMESTRE. PROGRAMA UNITAT DE DP. H. CLÍNIC, 1999

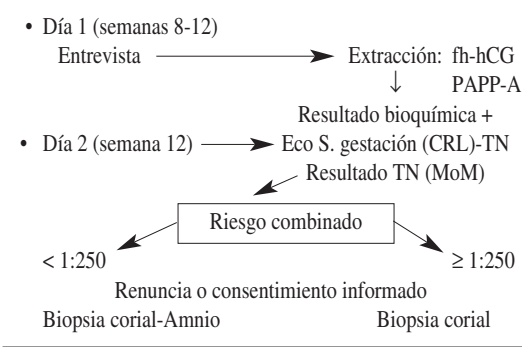


TABLA XI SCREENING DEL PRIMER TRIMESTRE. UDP HOSPITAL CLÍNIC. PAPP- A + F-βHCG + NT+ EM. <38 (1999-2003). 4.447 GESTANTES CON SEGUIMIENTO POSTNATAL COMPLETO

Test (+) (1:250)	186/4.447 (4,2%)
Anomalías observadas	23/4.447 (0,5%)
Anomalías detectadas	19/23
• Trisomía 21	10/11 (91,0%)
• Trisomía 13,18	5/6 (88,30%)
• Otras*	4/6 (67,0%)
I. Falsos (+)	3,66% (163/4.447)

* *t(X;9); 45,X; 45,X/46,XX; Anillo.*

nuestra Unidad (Borrell y cols., 2004) muestran índices de detección superiores a los obtenidos en el *screening* del segundo trimestre (Tabla X y XI).

La evolución en la capacidad predictiva de distintas estrategias

La valoración del comportamiento de distintas estrategias aplicadas de modo prospectivo (edad materna aislada, triple o doble test en segundo trimestre, test combinado en el primer trimestre) en poblaciones definidas de bajo riesgo puede ser analizado en términos del número de procedimientos invasivos necesarios para diagnosticar una anomalía cromosómica. Este análisis, realizado en nuestro centro, refleja de modo claro la evolución favorable hasta la estrategia que aplicamos actualmente (Tabla XII). Fue necesario practicar 102 AC o 62 BC para diagnosticar 1 caso de SD, o de 52

AC y 35 BC para cualquier aneuploidía, utilizando únicamente el criterio de la edad materna superior a 35 años. Con el test combinado de primer trimestre, fueron sólo necesarias 18 o 10 BC respectivamente.

Exigencias y dificultades del test combinado en el primer trimestre

• En el cribado bioquímico el procedimiento analítico tiene escasa dependencia del operador por tratarse de metodologías automatizadas, tanto en el proceso propiamente analítico como en el cálculo multivariado. Sin embargo, la precisión en los resultados depende en gran manera de la introducción correcta de las variables siendo esencial en contar con los valores de referencia para la población normal, precisión en establecer la semana de gestación, tener en cuenta el valor predictivo en

TABLA XII RESUMEN COMPARATIVO DE ESTRATEGIAS DE SCREENING. ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE INTERVENCIÓN- UDP. H. CLÍNIC. U.B.

	Edad Mat. ≥ 35		Scr 2T SM. < 38	IT Comb < 38	Edad >38
	AC	BC			
Screening (N)	7.152	1.630	8.894	4.447	1.296
Test (+)	7.152	1.630	1.080	186	1.296
SD detectados	70	26	15	10	18
Todas	137	46	24	19	50
R n Inv/Det					
• SD	102:1	62:1	72:1	18:1	72:1
• Todas	52:1	35:1	45:1	10:1	26:1

TABLA XIII SCREENING BIOQUÍMICO DE ANEUPLOIDIA. ASPECTOS DE METODOLOGÍA CLÍNICA

- Valores de referencia por semanas de gestación
- Precisión en establecer semana de gestación
- Valor predictivo en función de edad materna (prevalencia en población)
- Factores de estabilidad de muestra y de influencia (diabetes, obesidad)

función de la prevalencia por edad materna y factores de influencia (diabetes, obesidad) y de estabilidad de la muestra (Tabla XIII).

- La aplicación del test combinado exige por otra parte la consulta prenatal precoz, organización y coordinación en aspectos logísticos, reproducibilidad en la medición de la TN. En la valoración comparativa entre 2º y 1º trimestres debe tenerse en cuenta que los resultados en términos de detección deben corregirse teniendo en cuenta la pérdida fetal espontánea entre 1º y 2º trimestre (Tabla IV).

Procedimiento diagnóstico invasivo de elección en el cribado de primer trimestre

Se ha acumulado actualmente suficiente evidencia para afirmar que el procedimiento invasivo de elección durante el primer trimestre es la biopsia corial. El abandono de la AC en el primer trimestre viene apoyado por diversos estudios aleatorios realizados com-

TABLA XIV EXIGENCIAS DEL «TEST COMBINADO»

- Consulta prenatal precoz
- Logística
 - Coordinación y provisión de servicios y registros
 - Periodo óptimo para marcadores del test combinado
 - Provisión de facilidades para biopsia corial y laboratorio
- Reproducibilidad en valoración de TN
- Detección en el primer trimestre debe ser mayor que en el segundo
- Letalidad intrauterina (Dunstan & Nix, 98) (Spencer, 2000)
- Detección preferencial de fetos no viables

TABLA XV ¿ABANDONO DE «EARLY» AMNIOCENTESIS? (ANTES DE LA SEMANA 14)

Aumento en pérdida fetal, tálipes, AC repetidas

- AC precoz (s.11-12+6) vs AC 2º trimestre (s. 15-16)
 - Estudio CEMAT (Wilson y cols. *Lancet*, 1998)
 - Estudio CEMAT (Wilson y cols. *Prenat Diag*, 1999)
- AC precoz vs biopsia corial -TA (Nicolaidis y cols., *Fet. Diag. Ther.* 1996)

BC 1º trimestre vs. AC 2º trimestre

Sin diferencias sustanciales en pérdida fetal

- Rhoads y cols., 1989 (EE.UU.); Lipman y cols., 1992 (Canadá)
- Smidt-Jensen y cols., 1992 (Dinamarca); Borrell y cols., UDP, 1999
- Alfirevic, *Cochrane Evidence Based Ob Gyn* 1999)

TABLA XVI DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO. MORBILIDAD: AMNIOCENTESIS Y BIOPSIA CORIAL. ESTUDIO POBLACIONAL. SUECIA 1991-96 (CEDERHOLM Y COLS. BJOG. 2005). 71.586 GESTACIONES ÚNICAS EN MUJERES 35-49

No test invasivo 47.854	AC. (21.748) (13-16 s.g.) O.R (CI 95%)	CVS (1.984) (10-12 s.g.)
Músculo-esqueléticas*	1,32 (1,11-1,47)	n.s.
Pie equino	1.45 (1.06-1.99)	n.s.
Alt. respiratorias	1.12 (1.02-1.24)	n.s.
Neumonía neonatal**	1.29 (1.02-1.65)	n.s.
Aspiración meconio***	1.77 (1.06-2.93)	n.s.
Reducción extremidades	n.s.	n.s.

*Significativo solo en AC antes de la semana 14. **Especialmente en AC semanas 14-15. ***Sin correlación con aspiración meconio o corioamnionitis.

TABLA XVII GESTACIÓN GEMELAR. ¿TEST COMBINADO? DATOS PRELIMINARES UDP. CLINIC

100 gestaciones gemelares. Seguimiento completo		
	<ul style="list-style-type: none"> Técnicas de reproducción asistida 56% Edad materna media 33,3 (23-42) (27% > 35 años) Monocoriales 12% βhCG+PAPP-A (semanas 8-12) TN (Semanas 11-14) 	
	<i>Trisomía 21</i>	
	<i>Detección</i>	<i>Falsos positivos</i>
Edad + TN	3/3	14/98 (14,3%)
Test combinado	3/3	5/98 (5,1%)

parando la AC precoz frente a AC de segundo trimestre, AC precoz frente a BC y BC de primer trimestre frente a AC de 2º trimestre (Tabla XV).

Por otra parte, un reciente y amplio estudio poblacional confirma previos estudios mostrando que la amniocentesis practicada antes de la semana 15 se ve gravada por mayor morbilidad (Tabla XVI) (Cedenholm y cols., 2005).

¿Cribado de aneuploidía en la gestación gemelar?

La creciente incidencia de gestación gemelar, principalmente como resultado de la difusión en las técnicas de reproducción asistida, así como por el incremento de la edad materna, plantea distintas problemáticas: mayor riesgo de anomalías cromosómicas edad-dependientes, mayor complejidad de los procedimientos invasivos y la preocupación de las gestantes, que consiguen una gestación después de un proceso comúnmente largo y costoso, están aun más preocupadas por cualquier interferencia en el curso de la gestación. Por esta razón la selección de gestaciones para la práctica de un test debe tener la máxima precisión.

La utilización del doble test en el segundo trimestre utilizando la corrección de valores de marcadores procedentes del correspondiente incremento de volumen placentario (hCG) y de dos fetos (AFP) puede detectar alrededor del 50% de fetos afectados de SD con un 5% de falsos positivos (Spencer y cols., 1994; Muller y cols., 2003), aunque la validez de este «seudorriesgo» ha sido cuestionada y ante un test de cribado «positivo» no existe indicación de cuál de los fetos es el potencialmente afectado (O'Brien JE y cols.). Por

TABLA XVIII SCREENING ¿OTRAS OPCIONES ?

Secuenciales

- Test «integrado» 1^{er} T (NT +PAPP-A) + 2º trimestre (AFP, uE₃, hCG, inhibina)
- Test contingente 1^{er} + 2º trimestre (Wright y cols., 2004) Completa el *screening* en riesgos muy altos o muy bajos en el 1^{er} trimestre
- Test contingente de 1^{er} T en 2 etapas (Nicolaidis, 2005)
- Test combinado: Riesgo > 1/100 test invasivo Riesgo 1/101- 1/1.000 (HN, DV, Reg. Tric.) Riesgo < 1/1.000. Considerado negativo

otro lado, la valoración ecográfica de la TN en la gestación gemelar durante el primer trimestre puede alcanzar una sensibilidad semejante a la de gestaciones únicas, aunque con ligero incremento de falsos positivos a expensas de gemelares monocoriónicas (Spencer, 2000).

Los escasos estudios prospectivos indican una detección del 75% (Spencer y cols., 2003). En nuestra unidad, al introducir el test combinado de primer trimestre, mantuvimos en las gestaciones gemelares la valoración de la TN para la decisión clínica, pero se obtuvieron muestras como estudio piloto para ulterior cálculo en la aplicación del test combinado. El estudio de 100 gestaciones gemelares a lo largo de 2 años (Gonce y cols., 2005) mostró que los 3 SD observados fueron detectados utilizando tanto la TN aislada (con 11,2% de falsos positivos) como con el test combinado (5,1% de falsos positivos) (Tabla XVII). Actualmente, el test combinado se aplica como método estándar en nuestra unidad dado que mantiene el índice de detección obtenido por la TN aislada reduciendo sustancialmente los falsos positivos (Gonce y cols., 2005).

¿Existen otras alternativas de cribado de primer trimestre?

La estrategia considerada actualmente de elección para el primer trimestre es la aplicación del test combinando b-hCG, PAPP-A, TN y edad materna.

Se han propuesto estrategias alternativas combinando cribado secuencial en primer y segundo trimestre, con resultados aplicados en el segundo trimestre («test integrado»), «tests contingentes» en los

que se aplica el test del segundo trimestre en función de los resultados del primer trimestre (Tabla XVIII). Su aplicación no está por el momento claramente establecida, particularmente al perder total o parcialmente la precocidad en el resultado final para la mayoría de gestaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda L. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down Syndrome. *Am J Obst Gyn* 1985;**151**:1078.
2. Tabor A, Philip J, Bang M, Obel EB. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low risk women. *Lancet* 1986;**1**:1287-93.
3. Fortuny A, Farre MT, Borrell A, Casals E, Mercade I, Seres A, Cararach V. Cribado bioquímico y ecográfico de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2004;**47**:257-63.
4. Mann K, Donaghue C, Fox SP, Docherty Z, Ogilvie CM. Strategies for the prenatal diagnosis of chromosome aneuploidy. *Europ J Hum Genet* 2004.
5. Eiben B, Glaubitz R, Datos de DS. *Screening News* 2005;**12**:28.
6. Le Caignec y cols. Detection of genomic imbalances by array based comparative genómico hibridisation in fetusus with multiple malformations. *J Med Genetics* 2005;**42**:121-128.
7. Nicolaides KH, Azar G, Byrne, Mansur C, Mark K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992;**304**:867-9.
8. Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, y cols. First trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individual optimal gestationaln ages. An interventional study. *Prenat Diagn* 2004;**24**:541-45.
9. Cedenholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2005;**112**:349-402.
10. Spencer K, Salonen R, Muller F. Down's Syndrome screening in multiple pregnancies using AFP and fb-hCG. *Prenat Diag* **14**:537-42.
11. Muller F, Dreux S, Dupoizat H, Uzan S, Dubin MF et al. Second trimester maternal serum screening in twin pregnancy. Impact of chorionicity. *Prenat Diag* 2003;**23**:331-35.
12. O'Brien JE, Devorin E, Yaron Y, Ayoub M, Johnson MP y cols. Differential increases in AFP hCG and uE3 in twin pregnancies: impact on attempts to quantify DS screening calculations. *Am J Med Genet* 1997;**73**:109-12.
13. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancy in the first trimester using bhCG an PAPP-A combined with fetal nuchal translucency. *Prenat Diag* 2000;**20**:91-95.
14. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry. *Br J Obstet Gynecol* 2003;**110**:276-280.
15. Gonce A, Borrell A, Fortuny A, Casals E, Martínez MA, Mercade I y cols. First trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *Prenat Diagn* 2005 (in press).

Mortalidad materna y emergencias obstétricas

Magnitud del problema y causas más frecuentes

L. Cabero

La mortalidad materna es un evento que cualquier mujer puede tener, fruto de complicaciones inesperadas e impredecibles durante el embarazo, el parto e inmediatamente después del parto. En la mayoría de países desarrollados aunque la atención de alta calidad a la casi totalidad de las embarazadas ha hecho que la mortalidad materna sea un hecho esporádico, estas complicaciones con frecuencia son mucho más frecuentes en los países en desarrollo.

Así, las mujeres que habitan en el África subsahariana tienen una probabilidad de 1:16 de morir durante el embarazo y el parto, lo que contrasta con la probabilidad de 1:2.800 para las mujeres que viven en países desarrollados. Estas son las conclusiones publicadas en Octubre del 2003 por la OMS (Organización Mundial de la Salud), UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) y el FNUAP (Fondo de Población de las Naciones Unidas) en relación con la mortalidad materna en el mundo⁽¹⁾.

De las 529.000 muertes maternas que se produjeron en el año 2000, el 95% sucedieron en África y Asia, sólo el 4% (22.000) se registraron en América Latina y el Caribe. Haití tiene 100 veces la mortalidad materna de Canadá y Afganistán, Sierra Leona o Etiopía tienen 1.000 veces la mortalidad materna de los países escandinavos. Es decir, menos del 1% (2.500) en los países desarrollados del mundo.

Cada minuto de cada día, una mujer muere de las complicaciones debidas al embarazo, es decir, 1.400 mueren cada día, o cerca de 600.000 por año. El impacto de estas muertes es especialmente devastadora para más de 2,4 millones de niños que pierden a sus

madres. Además, cada minuto, más de 30 mujeres quedan con una lesión importante debida al parto, especialmente las fístulas por parto obstruido y las lesiones neurológicas conocidas como *foot-drop*.

Los programas de salud materna que han dado buenos resultados indican que una gran parte de esas defunciones podrían evitarse si todas las mujeres fueran atendidas por personal de salud competente durante el embarazo y el parto y pudieran acudir a un servicio de urgencias cuando se presenten complicaciones.

De todas las estadísticas sanitarias, las relativas a la mortalidad materna son las que muestran mayores diferencias entre los países desarrollados y en vía de desarrollo, ello sin contar con el gravísimo problema de la infradeclaración, cuyos motivos más frecuentes se recogen en la tabla I, de los que destacamos la negligencia o los problemas médico-legales inherentes a estos casos. En los países pobres, un 30% de la mortalidad en mujeres en edad fértil (15-49 años) se debe a la mortalidad materna. Esto afecta al 1% en América del Norte, Australia, Europa, Japón y Nueva Zelanda.

Cada defunción materna es una tragedia. Cada año mueren miles de niños como consecuencia de la muerte de sus madres. Los que sobreviven a la muerte de sus madres, rara vez llegan a cumplir un año. Entre los menores de 5 años el riesgo de muerte se duplica cuando su madre muere en el parto.

En la Declaración del Milenio –suscrita por 189 países en el año 2000– se fijan metas claras para reducir la pobreza y otras causas de privación humana y para promover el desarrollo sostenible, pero ¿cuánto he-

TABLA I CAUSAS DE INFRADECLARACIÓN

- Falta de registros
- Mala clasificación
- Negligencia
- Problemas médico-legales
- Otros

mos avanzado en el camino hacia su consecución? y ¿qué recursos se necesitan para ayudar a los países que están desviados de las metas? Como parte de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), en el año 2000 los dirigentes de todo el mundo acordaron reducir la mortalidad materna en tres cuartas partes para el 2015⁽²⁾. *Reducir en tres cuartos (75%) la tasa de mortalidad materna entre los años 1990 y 2015*. Es el objetivo 6 de los ODM. Se utilizan como indicadores la Tasa de Mortalidad Materna y el Porcentaje de Partos atendido por personal sanitario especializado.

En la Declaración del Milenio se añade además: «El mayor desafío que enfrentamos en el siglo XXI es lograr que cada ser humano del planeta goce de una vida larga, saludable y gratificante, sin pobreza y plena de oportunidades para participar en las actividades de su comunidad. La alta incidencia de mortalidad materna en la mayoría del tercer mundo es el resultado de una falta (negligencia) de salud reproductiva de la mujer, así como de una serie de intervenciones inefectivas».

De todas las muertes maternas, 200.000 se deben a sangrado excesivo en el posparto. Sin embargo, las causas más significativas son:

- Falta de servicios de atención de madres y niños.
- Falta de atención al parto.
- Falta de atención de las urgencias obstétricas.
- Falta de atención postaborto.
- Falta de servicios de planificación familiar.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en colaboración con la Confederación Internacional de Matronas (ICM) han elaborado un plan conjunto para evitar las muertes maternas debidas a esta causa en el mundo, que se presentó en Noviembre del 2003 en el Congreso Mundial de Ginecología y Obstetricia (Santiago de Chile).

En EE.UU. también existen grandes diferencias en la mortalidad materna, al comparar diferentes poblaciones⁽³⁾, según se ha publicado en el *Women's Health USA 2003* (Fig. 1).

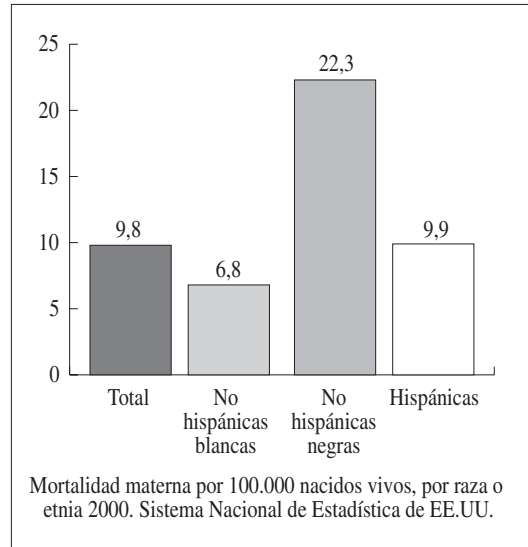


Figura 1. Distribución de la mortalidad según la etnia o raza.

CONCEPTOS

La definición de *mortalidad materna*, según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)⁽⁴⁾ y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la 10ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades ICD-10⁽⁵⁾ se considera la muerte de una mujer en el curso de la gestación y durante el plazo de 42 días después de su terminación, por cualquier causa determinada o agravada por el embarazo o por su asistencia, pero no por causas accidentales ni fortuitas.

Para obtener la mortalidad materna en el numerador se pone el número de mujeres fallecidas y en el denominador los nacidos vivos. La tasa de mortalidad materna se expresa por 100.000 nacidos vivos. Como este cálculo afecta solamente a mujeres gestantes, se habla de tasa de mortalidad en vez de ratio o índice.

Causa obstétrica directa. Alteraciones patológicas propias del estado grávido-puerperal, por intervención, omisión, tratamientos incorrectos o complicaciones resultantes de cualquiera de estos factores.

Causa obstétrica indirecta. La que se produce por enfermedad médico-quirúrgica previa o concomitante con el embarazo o el puerperio, que no depende de la gestación y/o que puede agravarse por los cambios fisiológicos del embarazo o el parto.

TABLA II RATIO DE MORTALIDAD MATERNA EN EUROPA

País	Ratio de mortalidad materna	País	Ratio de mortalidad materna
Austria	4	Italia	5
Belarus	35	Lituania	13
Bélgica	10	Moldavia	24
Bosnia	31	Noruega	16
Bulgaria	32	Holanda	11
Croacia	8	Polonia	13
Dinamarca	5	Portugal	5
Estonia	63	Rumania	49
Finlandia	6	Fed. Rusa	67
Francia	17	Eslovenia	17
Alemania	8	España	4
Grecia	9	Suecia	2
Hungría	116	Suiza	7
Irlanda	5	Ucrania	35
Latvia	42	Inglaterra	13

Datos derivados del registro vital: países con buen registro de las muertes y correcta atribución de las causas (Fuente: Mortalidad maternal en el 2000. WHO, UNICEF y UNFPA).

Además existen las causas independientes del embarazo y las de origen desconocido, tal como las describe la FIGO⁽⁴⁾.

Las muertes debidas a causas «accidentales» se han excluido históricamente de la mortalidad materna. Sin embargo, en la práctica la distinción entre accidental e indirecta es difícil de hacer.

MEDIDAS DE LA MORTALIDAD MATERNA

El *ratio de mortalidad materna* (MMR) es una medida del riesgo obstétrico asociado con cada embarazo: es el número de muertes maternas durante un período de tiempo dado por 100.000 nacidos vivos durante el mismo período. En el año 2000 se ha estimado de 400 por 100.000 nacidos vivos globalmente. En el África subsahariana tienen el más alto (920) seguido de Asia subcentral (520).

En África el MMR (830), seguido de Asia (330), Oceanía (240), América Latina y el Caribe (190), y los países desarrollados (20).

Por países, el que tiene mayor número de muertes maternas es India (136.000), seguida de Nigeria (37.000) y Pakistan (26.000).

El *índice de mortalidad materna* es el número de muertes maternas en un período dado por 100.000 mu-

jeres en edad reproductiva durante el mismo período de tiempo (Tabla II).

El *lifetime risk* o riesgo a lo largo de la vida de muerte materna incluye dentro del contaje ambos, la probabilidad de llegar a un embarazo y la probabilidad de muerte como resultado de los embarazos acumulados en la edad reproductiva de la mujer. En teoría es una medida de cohorte, pero generalmente se calcula con períodos de medida por razones prácticas. $[1-(1-\text{índice de mortalidad materna})^{35}]$ (Tabla III).

Los indicadores de mortalidad materna se mantienen estables desde 1995-2000.

POR QUÉ ES DIFÍCIL MEDIR LA MORTALIDAD MATERNA

La mortalidad materna es difícil de medir por razones conceptuales y prácticas. Se requiere información de muertes de mujeres en edad reproductiva, conocer el estado del embarazo en el período próximo a la muerte y la causa médica de la muerte.

Estos tres componentes son difíciles de medir en países donde las muertes no son detalladas comprensivamente en los sistemas de registros vitales y donde no hay certificados médicos de la causa de la muerte. Tal

TABLA III MORTALIDAD MATERNA Y RIESGO A LO LARGO DE LA VIDA DE MUERTE MATERNA, 2000

Región	Muertes maternas por 100.000 nacidos vivos	Número de muertes maternas	Riesgo de muerte materna, 1 en
Países desarrollados	20	2.500	2.800
Países en vías de desarrollo	440	527.000	61
Norte de África	130	4.600	210
África Subsahariana	920	247.000	16
América Latina/Caribe	190	22.000	160
Este de Asia	55	11.000	840
Asia Sur-central	520	207.000	46
Asia Sur-Este	210	25.000	140
Oeste de Asia	190	9.800	120
Oceanía	240	530	83

Fuente: World Health Organization/United Nations Children's Fund Maternal mortality in 2000. Disponible en: www.who.int/reproductive-health/publications/maternal_mortality_2000/maternal_mortality_2000.pdf.

como hemos mencionado, el subregistro es muy importante. En algunos países llega a más del 25%.

En España, la mortalidad materna en el período 1995-1997 comunicada por el INE era de 2,74/100.000 nacidos vivos, en el estudio realizado por JR de Miguel Sesmero y cols.⁽⁷⁾, donde se recogió una mortalidad materna de 7,15/100.000 nacidos vivos; se estima que la mortalidad materna recogida de los datos oficiales, en este caso, está subestimada en un 38%.

WHO, UNICEF y UNFPA utilizan un modelo estadístico simple de generar estimaciones para aquellos países sin datos reales.

Por regla general, las muertes maternas se identifican por el certificado médico, en el registro vital, en el censo, métodos de encuesta directa domiciliaria (muy caros y con amplios intervalos de confianza), métodos directos e indirectos de supervivencia de hermanas^(8,9), la autopsia verbal y los estudios de Mortalidad en la Edad Reproductiva (RAMOS).

Se considera que en algunos países la mortalidad materna, está subestimada en un 20-80%, porque hay casos que no están recogidos ni comunicados o por la falta de información del estado grávido-puerperal a la hora de rellenar el certificado de defunción.

CAUSAS DE MORTALIDAD MATERNA

Si conseguir las estadísticas con el número de muertes maternas por 100.000 nacidos vivos en los diferentes

países del mundo es una tarea muy complicada, a veces imposible, el conocer las causas de muerte materna resulta arduo y en algunos países imposible conocer.

En nuestro país, los certificados de defunción a veces no recogen con precisión la causa de la muerte y además hay que investigar el estado grávido de la mujer que ha fallecido, que en ocasiones es desconocido para el médico que firma el certificado de defunción.

Se ha publicado recientemente en el *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* Feb-2004⁽¹⁰⁾ un estudio de mortalidad materna como indicador de salud en Europa, que incluye 11 países y relaciona las causas de mortalidad materna con el papel que en ésta desempeñan los cuidados obstétricos.

Las causas de mortalidad materna en los países desarrollados difieren sustancialmente de los países en vías de desarrollo. Así, en España (Tabla IV) se pudo apreciar en la encuesta realizada por De Miguel que la principal causa era la preeclampsia, seguida de la embolia pulmonar, mientras que la hemorragia era la tercera causa. En cambio, en los países en desarrollo las causas son distintas (Fig. 2).

Hay otros datos que también han de tenerse presente para poder entender bien el problema en el tercer mundo. Por ejemplo:

- La prevalencia del HIV entre mujeres embarazadas ha aumentado 10 veces en los últimos años⁽¹³⁾. En Malawi y Zimbabwe no han supuesto ningún avance los programas de maternidad sin riesgo.

TABLA IV CAUSAS DE MORTALIDAD MATERNA EN ESPAÑA

Causas obstétricas directas (50%)

- Hipertensión (preeclampsia-eclampsia)
- Embolia pulmonar 23,07% (incluye embolismo de LA)
- Hemorragia obstétrica 23,07%

Otras causas (23,07%)**Causas obstétricas indirectas (42,3%)**

- Patología cardiovascular (36,3%)
- Patología neurológica (27,27%)
- Patología infecciosa (18,18%)
- Patología nefrourológica (9,09%)
- Patología neoplásica (9,09%)
- Causa desconocida (7,69%)

ML Cañete. A. Julian (12). Situaciones Crítica en la vida materna: RCP y mortalidad en gestantes. En: Urgencias en Ginecología y Obstetricia. 2003.

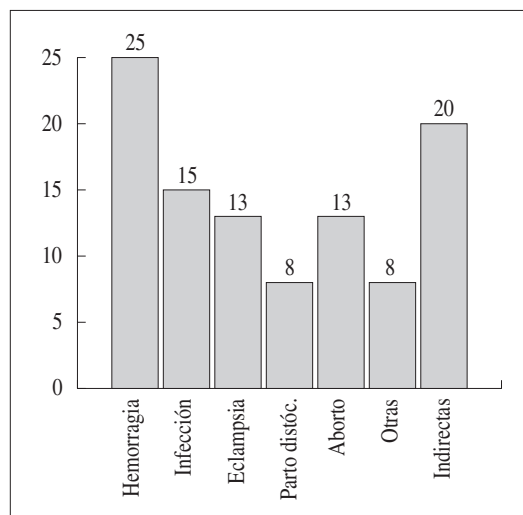


Figura 2. Causas de muerte materna a nivel mundial (Fuente: World Health Organization. Geneva.1997⁽¹⁹⁾).

- Las gestaciones muy seguidas (menos de 5 meses) aumentan en estas pacientes con déficit nutricionales y anemias el riesgo de muerte por sangrado o infección⁽¹⁴⁾.
- El gran número de adolescentes gestantes que se someten a abortos, en malas condiciones sanitarias. En un estudio realizado en Mozambique⁽¹⁵⁾ la mortalidad entre adolescentes (menores de 20 años) es un 30% mayor que en mujeres adultas. Además del aborto, la malaria y el HIV son factores determinantes. Sin embargo, en este grupo la anemia es una causa menos frecuente.
- Los factores socioculturales en la mortalidad materna han sido analizados en un estudio realizado en Uganda⁽¹⁶⁾, las mujeres confían en las prácticas del parto tradicionales debido a que les resultan familiares y aceptadas. El embarazo es visto como una prueba de resistencia, y las muertes maternas son un hecho triste pero normal.
- En Zambia los problemas relacionados con la falta de transporte y la posterior atención de la paciente en el Hospital con retrasos en el tratamiento quirúrgico fueron determinantes en la mortalidad materna⁽¹⁷⁾.
- La falta de alimentos y la anemia son datos que contribuyen de manera importante a la mortalidad materna. En los programas de alimentación materna habría que considerar que las mujeres con tallas ba-

jas (< 1,50), al incluirlas en estos programas, podría aumentar la mortalidad por partos detenidos.

Aunque como sabemos, la mayoría de las muertes maternas ocurren en los países menos desarrollados, en EE.UU. mueren diariamente 2-3 mujeres por complicaciones del embarazo. En EE.UU. disminuyó mucho la mortalidad materna entre 1900-1982, pero a partir de entonces no consiguen disminuirla, sobre todo entre las mujeres afroamericanas que es cuatro veces mayor que para las mujeres blancas⁽¹⁸⁾. El CDC está llevando a cabo una investigación sobre maternidad sin riesgo para lograr una mejor comprensión de estas disparidades y para emprender acciones para abordarlas.

Un 60% de las muertes se producen en el posparto, la mayoría por hemorragias, infección y eclampsia.

Existen toda una serie de «otras causas» que no están suficientemente bien contabilizadas y que también justifican o empeoran las causas específicas. Son:

- Falta de profesionales, medios o infraestructura sanitaria.
- Falta de centros asistenciales, sin fácil conexión entre ellos.
- Pobreza y discriminación sexual de la mujer. Dependencia del varón.
- Sobrecarga laboral, con trabajos duros, con importante esfuerzo físico.
- Difícil acceso al hospital.
- Inadecuado tratamiento médico.

TABLA V ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD MATERNA

- En los hogares en situación de pobreza promover prácticas saludables y estimular la demanda a los servicios de salud.
- Promover la participación de la comunidad y su articulación con los servicios de salud.
- Mejorar los mecanismos de focalización del gasto público en salud hacia los hogares más pobres. Determinación de la equidad.
- Mejorar la eficacia de las respuesta del sistema de salud.
- Mejorar la eficiencia del sistema de salud introduciendo herramientas de gestión basada en resultados.

CÓMO PREVENIR LA MORTALIDAD MATERNA

Se han diseñado diferentes programas para conseguir el mismo objetivo, lo razonable es actuar sobre las causas. De todas maneras, y a título genérico, pueden aceptarse las siguientes recomendaciones aplicables a nuestro entorno:

- Que las mujeres sean atendidas por personal de salud experto.
- Mejorar la alimentación para disminuir la anemia.
- Distribuir métodos barrera, que disminuyan el número de embarazos en adolescentes y gestaciones muy seguidas a la vez y que disminuyan la transmisión del HIV.
- Actitud activa en el tercer período del parto: utilización de oxitócicos, metilergonovina y si la paciente pare sola, misoprostol oral.
- Facilitar medios de transporte en la áreas depauperadas para llegar al Hospital.
- Campañas de educación, en áreas en las que la creencia social interpreta como «normal» una muerte materna.

A nivel mundial, y en áreas en desarrollo, se llegó al acuerdo en que las estrategias macro aplicables para reducir son las expuestas en la tabla V, con los objetivos reseñados en la tabla VI.

El profesor Fathalla en el Congreso Mundial FIGO 2000 hace diez propuestas para lograr una maternidad segura para todas las mujeres:

1. La maternidad sin riesgo es un derecho humano de la mujer.
2. La vida de una mujer debe considerarse como algo digno de ser salvado.

TABLA VI OBJETIVOS MACRO PARA REDUCIR LA MORTALIDAD MATERNA

- Incrementar el uso de los servicios de salud por los hogares en situación de riesgo y necesidad.
- Contar con servicios de salud materno-infantiles de calidad y eficientes, disponibles para los más necesitados.
- Fortalecer las capacidades de las administraciones sanitarias para la adecuación institucional.

3. Todas las mujeres deben tener acceso a atención obstétrica para salvar su vida cuando así lo requieran.
4. Todos los partos deben ser atendidos por asistentes de partos calificados.
5. Todas las embarazadas deben tener acceso a atención prenatal.
6. La maternidad debe ser una opción voluntaria de la mujer.
7. Debe existir un compromiso internacional por lograr una maternidad sin riesgo para todas las mujeres.
8. La falta de recursos en los países en desarrollo no puede ser aceptada como una excusa para no hacer nada.
9. Las mujeres en todo el mundo deben movilizarse por su derecho a la vida.
10. La obstetricia debe ser una profesión sin fronteras.

Han habido diversos programas que han demostrado su eficacia. Uno de los más famosos es el de las tres demoras propuesto por Maine y cols. en 1997⁽²¹⁾, que en síntesis pretende disminuir la demora por:

- Retraso en decidir que la paciente está grave o de buscar ayuda.
- Retraso en llegar al primer nivel de asistencia.
- Retraso en recibir asistencia después de llegar al centro asistencial:
 - Falta de equipamiento o material básico.
 - Dificultad en obtener sangre.
 - Falta de quirófano.
 - Falta de staff competente.
 - Falta de supervisión del staff.

En relación con el primer retraso, las tácticas a utilizar son:

- Adecuada protocolización de la asistencia.

- Personal adecuado.
- Suprimir barreras culturales.
- Medios básicos de diagnóstico.
- Capacidad de contacto con centro de referencia.
- Educación de la población para llamar al médico adecuadamente.
- Educación de la propia mujer y de la familia para reconocer que tiene una complicación grave.

En el apartado de educación de la comunidad, es necesario poner énfasis en unos puntos altamente efectivos. Éstos son informar sobre:

- Cualquier sangrado antes del parto.
- Sangrado abundante durante o después del parto.
- Fuertes dolores de cabeza y/o convulsiones.
- Hinchazón de manos y pies.
- Fiebre.
- Secreción vaginal con olor fuerte.
- Parto desde la mañana hasta la noche o viceversa.
- Que vea cualquier parte del bebé excepto la cabeza.

Con el fin de evitar el segundo retraso es necesario:

- Sistema de transporte adecuado:
 - Profesional.
 - Accesible.
 - Con adecuada estructura (central y móvil).
- Sistema de comunicaciones adecuado.
- Carreteras y señalización adecuada.
- Posibilidad de transportes sofisticados.

Se han propuesto además, para mejorar el transporte, crear:

- Grupos de acción (movilizar las mujeres en hamacas hasta la carretera más cercana).
- Fondo de emergencia de gasolina.
- Pacto con conductores locales (precio predeterminado y disponibilidad).

Y para el tercer retraso, realizar una:

- Acreditación hospitalaria:
 - Leyes adecuadas.
 - Auditorías pertinentes.
 - Incentivaciones económicas.
- Infraestructura funcional.
- Disponibilidad de medicaciones.
- Staff preparado y adecuado.
- Capacidad de interconsultas.
- Soporte de UCIs.

En la figura 3 se aprecia la distribución de partos atendidos por personal experto en distintos continentes del planeta.

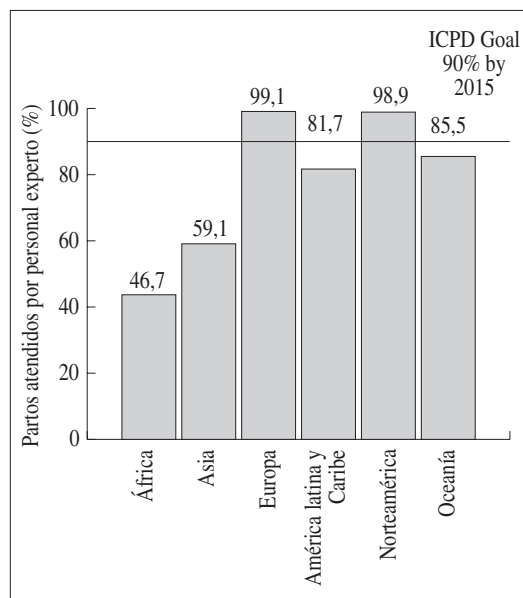


Figura 3. Distribución de partos atendidos por personal experto en distintos continentes del planeta (Fuente: World Health Organization .Estimación Global 2004).

CONCLUSIONES

Es obligación moral de todas las personas que viven en el mundo desarrollado ayudar a los que les ha tocado vivir en condiciones precarias. Nuestros gobernantes se han comprometido en Proyectos para disminuir la mortalidad materna en el mundo, nosotros debemos apoyar estas iniciativas cada uno desde su estatus en la sociedad.

En el 2000, los dirigentes mundiales acordaron reducir la mortalidad derivada de la maternidad en tres cuartas partes para 2015, como parte de los Objetivos de Desarrollo para el Milenio (ODM). Supervisar los progresos conseguidos sigue siendo difícil, excepto en los casos en que existe un registro detallado de las muertes, inclusive sus causas. Por esta razón, utilizar indicadores como la proporción de mujeres cuyo alumbramiento ha contado con la presencia de un agente obstétrico capacitado es esencial para supervisar los progresos conseguidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization/United Nations Children's Fund *Maternal mortality in 2000*. Disponible en:

- www.who.int/reproductive-health/MNBH/maternal_mortality_2000/index.htm
2. *Guía General para la aplicación de la Declaración del Milenio*. Nueva York, NY, Naciones Unidas, 2002 (documento A56/326 de la Asamblea General de las Naciones Unidas).
 3. *Women's Health USA 2003*. Disponible en: www.mchb.hrsa.gov/pages/page_55.htm.
 4. Fathalla M. Rosenfield A. Indriso C. Sen D. Ratnan S. Mortalidad materna. En: Fathalla M. Rosenfield A. Indriso C. Sen D. Ratnam S (eds). *Salud Reproductiva. Aspectos globales (FIGO, manual de reproducción humana)*. Barcelona: Edika Med. 1990; p:85-104
 5. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de las enfermedades. Manual de la clasificación estadística internacional de enfermedades, traumatismos y causas de defunción*. 9ª revisión. Ginebra. OMS. 1997.
 6. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. Tenth Revision. Geneva, World Health Organization. 1992.
 7. De Miguel Sesmero JR, Temprano González MR et al. Mortalidad materna en España en el periodo 1995-1997: resultados de una encuesta hospitalaria. *Prog Obstet Ginecol* 2002;**45**(12):524-34.
 8. Rutenberg N, Sullivan JM. *Direct and indirect estimates of maternal mortality from the sisterhood method*. Washington DC, IRD/Macro International Inc, 1991.
 9. Graham W, Brass W, Show RW. Indirect estimation of maternal mortality: the sisterhood method. *Studies in Family Planning* 1989;**20**:125-35.
 10. Wildman K, Bouvier-Colle MH. Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *BJOG* 2004; **111**(2):164-9.
 11. Stanton C, Abderrahim N, Hill K. *An assessment of DHS maternal mortality indicators*. *Studies in family planning*, 2000, 31:111-23. The critical role of the skilled attendant: a joint statement by WHO, ICM and FIGO. World Health Organization, Geneva 2004 (draft).
 12. Cañete ML, Julian A. Situaciones críticas en la vida materna: RCP y mortalidad en gestantes. En: *Urgencias en Ginecología y Obstetricia*. Edi: FISCAM. 2003; 392-414.
 13. Bicergo G et al. The effect Of AIDS on maternal mortality in Malawi and Zimbabwe. *AIDS* 2002;**16**(7):1078-80.
 14. Conde-Agudelo A and Belizan J. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval. *BMJ* 2000;**321**:1255-59.
 15. Granja A et al. Adolescent maternal mortality in Mozambique. *JAM* 2001;**28**:303-6.
 16. Kyomuhendo GB. Low use of rural maternity services in Uganda: impact of women's status, tradicional beliefs and limited resources. *RHM* 2003;**11**(21):16-26.
 17. Kilpatrick S et al. Preventability of maternal deaths: comparison between Zambian and American referral hospitals. *O&G* 2002;**100**(2):321-26.
 18. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. *Safe Motherhood: Promoting Health for Women Before, During and After Pregnancy*. Atlanta. Georgia: CDC 2003.
 19. *Coverage of Maternal Care: A listing of Available Information*. Fourth Edition. World Health Organization, Geneva 1997.
 20. *Proportion of births attended by skilled health personnel - 2004 global estimates* Department of Reproductive Health and Research - World Health Organization. Disponible:http://www.who.int/reproductive-health/global_monitoring/data_2004.pdf
 21. Maine D, Azakalin MD, Ward VM, Kamara A. *The design and evaluation of Maternal Mortality Programmes*. Columbia University: Center for Population and Family Health, Mailman School of Public Health, 1997.

Prevención y tratamiento de la hemorragia postparto

E. Cabrillo

DEFINICIÓN

Las hemorragias postparto son aquellas que se producen después de la salida completa del feto y mientras dura el puerperio. De forma clásica se define la hemorragia postparto como una pérdida sanguínea mayor de 500 ml, aunque existen importantes variaciones dentro de la normalidad. Sin embargo, la cesárea se asocia a una hemorragia de unos 1.000 ml y, puesto que este límite suele ser bien tolerado por las gestantes, con mínimas repercusiones hemodinámicas, parece más razonable definir la hemorragia postparto como aquella superior a 1.000 ml, con independencia de la vía del parto.

La cuantificación clínica es muy imprecisa; por ello se han propuesto diferentes criterios para su diagnóstico, como son el descenso del hematocrito en 10 o más puntos porcentuales, la inestabilidad hemodinámica o la necesidad de transfusión.

Según el momento de su aparición puede clasificarse en:

- Hemorragias del postparto precoz o inmediato: son las que ocurren en las primeras 24 horas después del parto.
- Hemorragias del postparto tardío: suceden desde el primer día hasta la sexta semana de puerperio.

En este curso nos referiremos fundamentalmente a las hemorragias del postparto inmediato, ya que las que suceden en períodos más tardíos requieren una estrategia de tratamiento diferente.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que entre el 1 y el 2% de todos los partos se complican con una hemorragia postparto,

que constituye una de las principales causas de muerte materna y de complicaciones graves en las primeras 24 horas después del nacimiento. Si nos ajustamos a las definiciones de la OMS, la hemorragia puerperal es la responsable del 25-30% de los casos de mortalidad materna por causas obstétricas directas, con una distribución muy desigual según se trate de países pobres o ricos. No podemos olvidar que el 99% de las muertes relacionadas con el embarazo, el parto o el puerperio suceden en los países no desarrollados, situación que indica claramente las importantes diferencias socioeconómicas y sanitarias existentes en el mundo.

Los factores implicados que pueden predisponer a la hemorragia postparto son numerosos:

- Factores maternos: edad materna avanzada, multiparidad, antecedente de hemorragia puerperal en el parto anterior, coagulopatías congénitas o adquiridas, presencia de miomas uterinos.
- Factores asociados al embarazo: sobredistensión uterina (polihidramnios, gestación múltiple, macrosomía fetal), condiciones que interfieren con una adecuada contractilidad uterina (uso de fármacos tocolíticos), patología obstétrica asociada con hemorragia anteparto (placenta previa, *abruptio placentae*).
- Factores asociados al parto: parto prolongado o precipitado, intervenciones tocúrgicas, especialmente si el período expulsivo ha sido prolongado.
- Factores socioeconómicos, sanitarios y culturales: falta de infraestructura sanitaria y de formación adecuada por parte de las personas que atienden los partos, discriminación de la mujer y, en defi-

nitiva, precariedad en la maternidad en países subdesarrollados.

Si se tienen en cuenta los tres primeros epígrafes, un sólo factor de riesgo puede tener una moderada incidencia de hemorragia postparto, pero cuando se combinan varios de ellos, el riesgo se incrementa de forma muy significativa⁽¹⁾.

PREVENCIÓN DE LAS HEMORRAGIAS POSTPARTO

Dos de cada tres casos de hemorragia postparto ocurren sin que exista ningún factor de riesgo. Si a esto añadimos que la mayoría de los factores de riesgo enumerados no son evitables, es fácil entender que la prevención se convierte en una tarea bastante complicada.

Cuando se ha estudiado la relación entre el parto inducido o espontáneo y la cuantía de la pérdida hemorrágica postparto, no se han encontrado diferencias significativas, y aunque el parto precipitado o prolongado pueden incidir negativamente, por sí solos no tienen un papel determinante⁽²⁾.

No ocurre lo mismo con el período de alumbramiento, que de forma independiente incrementa el riesgo de hemorragia cuando se prolonga. Según Magann y cols., el punto por encima del cual se incrementa de modo significativo el riesgo es de 18 minutos, y después de 30 minutos el riesgo de hemorragia postparto es 6 veces superior⁽³⁾. Esto determina la conveniencia de una conducta activa durante el período de alumbramiento, es lo que se ha denominado alumbramiento dirigido o farmacológico⁽⁴⁾. Consiste en la administración de uterotónicos después de producirse la rotación externa de la presentación y haber salido el hombro anterior. Tiene como finalidad el provocar una brusca contracción uterina que facilite el desprendimiento de la placenta sin el riesgo de cerrar el cuello uterino. A esta medida se debe añadir el pinzamiento del cordón y la extracción de la placenta —cuando ya está desprendida— mediante una suave tracción, siguiendo la maniobra de Brandt-Andrews. Puesto que el rápido vaciamiento del útero tras la salida del feto se asocia a menor pérdida hemorrágica, cuando el parto tiene lugar mediante cesárea la mayoría de autores proponen la extracción manual de la placenta, que además nos asegura que la cavidad quede libre de restos.

Desde la primera revisión publicada en 1988 comparando conducta activa y expectante en el tercer pe-

ríodo del parto⁽⁵⁾, el tratamiento farmacológico durante el alumbramiento se ha ido extendiendo. Sin embargo todavía existen importantes diferencias en cuanto a su aplicación en los países desarrollados, probablemente en relación con factores como el deseo de que el parto sea algo más natural, la filosofía de que las conductas activas son innecesarias en mujeres de bajo riesgo y el intento de evitar los efectos adversos de los fármacos. En contra de estas posturas, la revisión de McCormick establece que la administración de agentes uterotónicos es capaz de prevenir la hemorragia postparto sin incrementar el riesgo de retención placentaria ni otras complicaciones graves⁽⁶⁾.

La administración de oxitocina vía intravenosa es la más extendida en el manejo del período de alumbramiento, sin que existan diferencias en la incidencia de la hemorragia postparto si se administra antes o después de la expulsión de la placenta⁽⁷⁾. El empleo de ergotónicos, solos o asociados a oxitocina, no ha mejorado los resultados aunque sí poseen más efectos secundarios. Como ya se comentará más adelante, no se deben utilizar como tratamiento preventivo. En los últimos tiempos ha surgido un gran interés por el empleo del misoprostol, un análogo sintético de la PGE1. En series muy amplias no se ha demostrado que el misoprostol fuera superior a la oxitocina en el papel de prevención de la hemorragia postparto, mientras que los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo de misoprostol⁽⁸⁾. Por tanto, su uso no se puede recomendar de forma rutinaria en el manejo del período de alumbramiento. No obstante, en países menos desarrollados, el misoprostol puede constituir una buena alternativa por la facilidad de administración, bien sea por vía oral o rectal, por su precio y por no precisar medidas especiales para su conservación⁽⁹⁾.

Un agonista de los receptores de oxitocina, la carbetocina, utilizada por vía intramuscular, parece un fármaco prometedor, aunque se precisan más ensayos clínicos acerca de su eficacia y seguridad⁽¹⁰⁾. En un ensayo clínico randomizado, carbetocina resultó ligeramente superior a la oxitocina en la prevención de la hemorragia postparto, en mujeres de riesgo⁽¹¹⁾.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO

Las causas más frecuentes de las hemorragias postparto se resumen en la tabla I⁽¹²⁾.

TABLA I HEMORRAGIAS DEL POSTPARTO INMEDIATO

- Atonía uterina
 - Retención de fragmentos placentarios
 - Desgarros del canal blando del parto
 - Rotura uterina
 - Inversión uterina
 - Placentas adherentes
 - Coagulopatías maternas
-

El esquema terapéutico ante una hemorragia postparto deberá seguir siempre una serie de pasos, y en muchas ocasiones será necesario recurrir a un enfoque multidisciplinario, siendo imprescindible actuar de forma inmediata, dada la urgencia y gravedad del cuadro⁽¹³⁾. Son necesarias una serie de medidas generales y posteriormente, según la etiología, el enfoque debe individualizarse.

Medidas generales

Sondaje vesical y masaje uterino

Aunque en ocasiones se pasa por alto el sondaje vesical, se trata de una medida de gran importancia, ya que además de conseguir vaciar la vejiga y así favorecer la contracción uterina, permite medir la diuresis y establecer si la orina es o no hematurica. El masaje uterino tiene como finalidad producir una contracción tónica del útero que, como ya se sabe, constituye el principal mecanismo hemostático del lecho vascular en el útero puerperal.

Reposición de la volemia

Se trata de uno de los pilares del tratamiento inicial en todo cuadro hemorrágico. Se puede emplear sangre total o cualquiera de sus componentes, como concentrado de hematíes, plasma fresco, plaquetas o crioprecipitados. Si fuera necesario, se puede canalizar una vía venosa central.

El consumo de factores de la coagulación, tras una pérdida hemática importante, puede desencadenar una coagulopatía que agrave aún más el cuadro y que haga ineficaces el resto de medidas a tomar. Cuando el tratamiento tradicional ha fracasado a la hora de normalizar el estado de la coagulación, se han comunicado buenos resultados con el tratamiento con factor VII recombinante activado (rFVIIa. Novoseven)⁽¹⁴⁾. Se

debe reservar para aquellos casos de hemorragia con compromiso para la vida de la paciente, aunque no parece ocasionar fenómenos trombóticos secundarios⁽¹⁵⁾.

Administración de uterotónicos

Siempre se debe administrar oxitocina por vía intravenosa continua. Aunque la causa de la hemorragia no sea inicialmente la atonía, es muy frecuente que tras una pérdida sanguínea considerable, el cuadro se complique con la ausencia de contracción uterina, aumentando así la gravedad de la situación.

Cuando la atonía es la responsable inicial, es necesario añadir otros fármacos, ya que la oxitocina probablemente no va a ser capaz de revertir el cuadro por sí sola. Los derivados ergotínicos utilizados en obstetricia son la ergometrina y la metilergometrina debido a su potente efecto uterotónico, comparado con otros alcaloides del mismo grupo, con un efecto vasoconstrictor más leve⁽¹⁶⁾. Cuando se administran por vía intramuscular no provocan un aumento de la tensión tan intenso como cuando la vía de administración es la intravenosa, pero su absorción es más irregular, sobre todo en pacientes con compromiso en la perfusión periférica. La publicación de casos asociados a espasmo coronario, e incluso infarto de miocardio, obligan a replantearse su utilización. Dados los efectos secundarios referidos, no se deben administrar con fines preventivos, y si se considera imprescindible su uso en la atonía uterina con hemorragia importante, debe ser con estricto control de la paciente⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Las prostaglandinas (PG) tienen un papel muy importante en el tratamiento de la hemorragia postparto. La PGE2 puede administrarse por vía intravenosa, aunque con importantes efectos secundarios, como náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, etc. Su presentación como gel permite la absorción por vía vaginal, o mejor rectal, con un mínimos efectos secundarios. Cada vez está más extendido el uso de misoprostol, cuando la oxitocina no resulta eficaz a la hora de cohibir la hemorragia⁽²⁰⁾. Según el metaanálisis de Mousha podría ser el fármaco de primera elección, aunque son necesarios ensayos randomizados para establecer la vía de administración y la dosis más adecuada⁽²¹⁾.

Revisión de la cavidad uterina

Permite conocer la integridad de las paredes uterinas, así como la existencia de membranas o fragmentos placentarios. Si se considera necesario, se pue-

de realizar un legrado instrumental con la cucharilla de Pinard, siempre con extremo cuidado, ya que se trata de un útero puerperal, grande y de consistencia blanda, con gran peligro de perforación. El taponamiento intrauterino, que se puede impregnar con PGs, es un procedimiento controvertido, igual que la colocación de un balón en el interior de la cavidad, aunque en algunas ocasiones puede resultar útil.

Revisión del canal del parto

La revisión del canal blando del parto pondrá de manifiesto los desgarros y zonas sangrantes que será necesario abordar para cohibir la hemorragia y restablecer su integridad anatómica. Este punto es el que obliga probablemente a una mayor sistematización.

Medidas específicas

Ligadura de arterias hipogástricas

La ligadura de las arterias hipogástricas consigue reducir la presión arterial distal hasta en un 85%. El flujo también disminuye al 50%.

Los resultados publicados señalan una tasa de éxito que ronda el 40%, y el seguimiento a largo plazo de estas pacientes indica que este procedimiento no tiene efectos perjudiciales sobre la fertilidad⁽²²⁾.

La ligadura de las arterias hipogástricas no es una técnica fácil ni exenta de complicaciones. Su principal inconveniente es que dificulta notablemente la embolización selectiva de los vasos sangrantes, técnica que se describe más adelante.

Devascularización progresiva del útero

Consiste en disminuir progresivamente el aporte sanguíneo al útero mediante la ligadura progresiva de los distintos vasos que lo irrigan. En un primer tiempo se ligan los vasos uterinos, en el segundo los ligamentos redondos, para terminar ligando los vasos uteroováricos. Es la técnica descrita por Tsurulnikov⁽²³⁾.

Abrazadera

La técnica descrita por B-Lynch consiste en realizar una sutura para comprimir el útero. Las ventajas del procedimiento son varias: es sencilla de realizar, se aleja de estructuras importantes y se ha demostrado muy eficaz, preservando incluso la fecundidad y la posibilidad de partos vaginales posteriores.

Histerectomía obstétrica

Se trata del procedimiento quirúrgico que se realiza cuando la hemorragia no se puede controlar con otras medidas. La técnica es, en general, la misma que se emplea por causas ginecológicas, aunque con algunas peculiaridades:

- Se realiza habitualmente en una situación de urgencia y con inestabilidad hemodinámica, por lo que se debe acortar el tiempo quirúrgico en la medida de lo posible.
- Los pedículos del útero gestante son grandes y requieren una doble sutura, ya que el riesgo de hemorragia es alto.
- El límite entre el cuello uterino y la vagina es difícil de identificar, especialmente cuando durante el trabajo de parto se ha producido el borramiento y la dilatación del cérvix es completa.
- Si se realiza una histerectomía total, las dificultades técnicas son mayores y la intervención requiere más tiempo. Por ello, se puede optar por la histerectomía subtotal y, si persiste el sangrado en vasos cervicales, realizar hemostasia con puntos en X.

Embolización arterial

La embolización arterial ha sido descrita en los últimos años como una técnica altamente efectiva en el control de la hemorragia. Ofrece una serie de ventajas:

- Es un método mínimamente invasivo.
- Permite identificar con precisión la zona hemorrágica activa.
- No excluye una intervención quirúrgica posterior, mientras que la ligadura de las arterias hipogástricas dificulta considerablemente la embolización.
- Se puede repetir el procedimiento y ampliar el territorio vascular embolizado en caso de persistir o reaparecer el sangrado.
- Evita intervenciones radicales, como la histerectomía, preservando así la capacidad reproductiva^(24,25).

Se realiza cateterizando la arteria femoral, bajo anestesia local, hasta llegar a la bifurcación de la aorta, y a través de cada eje hipogástrico se obtiene un mapa arterial pelviano. Se puede reconocer el vaso sangrante por la extravasación del contraste y realizar la embolización selectiva en dicho nivel. La elección del ma-

terial empleado para la oclusión del vaso depende del calibre del mismo. En la hemorragia obstétrica se dispone de una amplia experiencia con la esponja de gelatina reabsorbible, material no antigénico que se mantiene unas 2-3 semanas. También se pueden emplear «coils» o partículas de polivinilo, aunque con más riesgo de necrosis.

Para su realización es absolutamente imprescindible la colaboración de anestesiólogos, obstetras y radiólogos.

El porcentaje de éxito supera el 90% en las series publicadas, con escasos efectos secundarios, y cuenta con la ventaja añadida de ser posible la preparación profiláctica en pacientes de riesgo, como en el caso de placentas adherentes.

CONCLUSIONES

- La hemorragia postparto constituye una de las principales causas de muerte materna en los países desarrollados. En países subdesarrollados, la falta de infraestructura sanitaria es factor determinante de las altas tasas de mortalidad relacionadas con el embarazo, el parto y el puerperio.
- En la prevención de la hemorragia postparto es decisivo acortar el tiempo del alumbramiento, que debe ser dirigido. La oxitocina continúa siendo el fármaco de elección, aunque el misoprostol puede ser una alternativa en países pobres.
- Ante una hemorragia postparto el enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario. Es fundamental llevar a cabo un conjunto de medidas generales, siguiendo una serie de pasos perfectamente sistematizados.
- Son varias las técnicas quirúrgicas que se pueden llevar a cabo, de forma que habrá que individualizar cada caso, teniendo en cuenta, siempre que se pueda, los deseos reproductivos de la paciente.
- En los últimos años, la radiología intervencionista ha puesto a nuestra disposición una técnica mínimamente invasiva para el control de hemorragias incoercibles. Consiste en la embolización selectiva del territorio sangrante, con muy buenos resultados y escasos efectos secundarios. Esta técnica ha desplazado, en gran medida, a las ligaduras vasculares convencionales en los hospitales que disponen de una unidad adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tessier V, Pierre F. Risk factors of postpartum hemorrhage during labor and clinical and pharmacological prevention. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;**33**(8 Suppl):4S29-4S56.
2. Phillip H, Fletcher H, Reid M. The impact of induced labour on postpartum blood loss. *J Obstet Gynaecol* 2004;**24**(1):12-5.
3. Magann EF, Evans S, Chauhan SP. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2005;**105**(2):290-3.
4. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3).
5. Prendiville WJ, Harding JE, Elbourne DR, Stirrat GM. The Bristol third stage trial: active versus physiological management of third stage of labour. *BMJ* 1988;**297**(6659):1295-300.
6. McCormick ML, Sanghvi HC, Kinzie B. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;**77**(3):267-75.
7. Jackson KW jr, Allbert JR, Schemmer GK. A randomized controlled trial comparing oxytocin administration before and after placental delivery in the prevention of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**(4):873-7.
8. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngot NT, Piaggio T, Carroli G, Adetoro I. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;**358**(9283):689-95.
9. Joy SD, Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol use during the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;**82**(2):143-52.
10. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;**16**(2):143-50.
11. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of

- postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;**26**(5):481-8.
12. Monleón Alegre J, Monleón Sancho J, Cabrillo E, Fortuny A, Tejerizo LC, Mínguez J. Hemorragias del alumbramiento: atonía uterina, retención de restos placentarios y desgarros. En: Fabre E (ed). *Manual de asistencia al parto y puerperio patológicos*.
 13. Dreyfus M, Beucher G, Mignon A, Langer B. Initial management of primary postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;**33**(8 Suppl):4S57-4S64.
 14. Eikelboom JW, Bird R, Blythe D, Coyle L, Gan E, Harvey M. Recombinant activated factor VII for the treatment of life-threatening haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;**14**(8):713-7.
 15. Bouwmeester FW, Jonkhoff AR, Verheijen RH, van Geijn HP. Successful treatment of life-threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol* 2003;**101**(6):1174-6.
 16. de Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, Hekster YA, van Roosmalen J. Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. *Drugs* 1998;**56**(4):523-35.
 17. Kuczkowski KM. Myocardial ischemia induced by intramyometrial injection of methylergonovine maleate. *Anesthesiology* 2004;**100**(4):1043.
 18. Ribbing M, Reinecke H, Breithardt G, Kerber S. Acute anterior wall infarct in a 31-year-old patient after administration of methylergometrin for peripartur vaginal hemorrhage. *Herz* 2001;**26**(7):489-93.
 19. Hayashi Y, Ibe T, Kawato H, Futamura N, Koyabu S. Postpartum acute myocardial infarction induced by ergonovine administration. *Intern Med* 2003;**42**(10):983-6.
 20. Shojai R, Desbriere R, Dhifallah S, Courbiere B, Ortega D, d'Ercole C. Rectal misoprostol for postpartum hemorrhage. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;**32**(9):703-7.
 21. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003249.
 22. Nizard J, Barrinque L, Frydman R, Fernández H. Fertility and pregnancy outcomes following hypogastric artery ligation for severe post-partum haemorrhage. *Hum Reprod* 2003;**18**(4):844-8.
 23. Tsurunikov MS. Ligation of the uterine vessels during obstetrical hemorrhages. Immediate and long-term results. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979;**8**(8):751-3.
 24. Hong TM, Tseng HS, Lee RC, Wang JH, Chang CY. Uterine artery embolization: an effective treatment for intractable obstetric haemorrhage. *Clin Radiol* 2004;**59**(1):96-101.
 25. Ornan D, White R, Pollak J, Tal M. Pelvic embolization for intractable postpartum hemorrhage: long-term follow-up and implications for fertility. *Obstet Gynecol* 2003;**102**(5 Pt 1):904-10.

Eclampsia

J. Bellart

INTRODUCCIÓN

Se define la eclampsia como un cuadro convulsivo en el curso de la preeclampsia. Su origen parece estar en una vasoconstricción grave a nivel cerebral y su manifestación es difícilmente distinguible de un ataque de gran mal. En los países desarrollados, la incidencia de la eclampsia ha disminuido progresivamente con los años, en una relación directa con la mejora de los cuidados pre y post natales. En la actualidad esta incidencia se cifra entre el 2-6/10.000 embarazos. A pesar de que se presenta más frecuentemente antes del parto (73-83%) su incidencia en el postparto no es despreciable llegando en algunas series recientes al 45%.

La patogenia de las convulsiones eclámpicas no se conoce con exactitud. Se han propuesto diferentes teorías entre las que destaca la vasoconstricción cerebral, el edema o infarto cerebral, la hemorragia cerebral y la encefalopatía metabólica.

Clínicamente, la eclampsia rara vez se instaura sin la aparición previa de síntomas prodrómicos (Tabla I), siendo variable el número de episodios. Pueden distinguirse varias fases en un episodio eclámpico, comenzando el cuadro con la acentuación de los pró-dromos a los que se une unos rictus faciales peculiares. Sigue a esto la fase tónica en la que el cuerpo se pone rígido; a continuación, aparece la fase clónica, en la que durante un minuto aproximadamente todos los músculos del cuerpo se contraen y relajan alternativamente en una rápida sucesión, siendo la fase más problemática, en la que existen riesgos de lesión lingual y alteraciones respiratorias importantes

(apnea). Concluye el ataque con una fase de coma de duración variable. La repetición y número de las crisis dependerá de la instauración y efectividad del tratamiento. Un episodio eclámpico puede ser causa de muerte fundamentalmente debida a hemorragia cerebral, pudiendo también deberse a un cuadro de edema pulmonar por insuficiencia cardíaca o a una acidosis respiratoria o metabólica grave. Otros riesgos asociados a esta fase son los traumatismos maternos y la neumonía por aspiración. Habitualmente se encuentra un cierto grado de cianosis, disminución de la diuresis y eliminación por orina de abundantes proteínas y cilindros.

La evolución clínica materna dependerá de varios factores, los más importantes de los cuales serán el momento de instauración del tratamiento, la respuesta clínica al mismo, la finalización del embarazo y la instauración de complicaciones.

La progresión clínica del cuadro conllevará la posibilidad de aparición de las complicaciones anteriormente citadas, a la que hay que añadir dos entidades que cursan con graves repercusiones fetomaternas. La necrosis corticorrenal, proceso que cursa con oliguria o anuria y con azoemia de rápido desarrollo, representa un grave problema clínico, tanto presente como futuro, y el desprendimiento prematuro de placenta es responsable del mayor número de muertes fetales en este cuadro, comportando además graves complicaciones maternas (coagulopatía de consumo, *shock*).

La mortalidad materna en la preeclampsia está fundamentalmente relacionada con la instauración de la

TABLA I SÍNTOMAS Y SIGNOS PRODRÓMICOS DE ECLAMPSIA

- Aparato digestivo: náuseas y vómitos, dolor en hipocondrio derecho y epigastrio
 - Afectación neurológica: cefaleas, hiperexcitabilidad, hiperreflexia, vértigo, somnolencia, zumbido de oídos
 - Trastornos visuales: escotomas, diplopía, visión oscura, centelleos, amaurosis
-

eclampsia, habiéndose observado que es prácticamente nula si no aparece la citada complicación. La mortalidad materna es del 1,8% (1/50 eclampsias), siendo secundaria en la mayoría de los casos a accidentes cerebrovasculares y a fallo respiratorio. La mortalidad materna es más alta en las pacientes que presentan las convulsiones preparto que en las que las presentan postparto. Además, el 35% de pacientes eclámpicas presentará complicaciones graves.

La mortalidad perinatal aumenta también de forma considerable, oscilando entre 56-118/1.000, siendo habitualmente secundaria a desprendimiento de placenta, prematuridad y restricción severa del crecimiento fetal.

Cuando se presenta la crisis eclámpica, más importante que parar las convulsiones es asegurar la oxigenación materna y minimizar en lo posible el riesgo de aspiración. Para ello se administrará oxígeno al 30% a razón de 6 l/min y se mantendrá una vía aérea permeable aspirándose las secreciones laríngeas. Otro aspecto básico en el tratamiento inicial es la prevención de lesiones maternas. Posteriormente se iniciará tratamiento medicamentoso con sulfato de magnesio. Si a pesar del tratamiento aparecen nuevas convulsiones se administrará otro bolus de sulfato de magnesio. Si con este tratamiento tampoco ceden o reaparecen las convulsiones se administrará un barbitúrico de acción corta (thiopental o amobarbital), siendo necesario en los casos más rebeldes la intubación y curarización de la paciente.

Una vez controladas las convulsiones se debe obtener una muestra de sangre arterial para equilibrio ácido-base y gases, así como un estudio radiológico de tórax para descartar la existencia de una aspiración.

Si es necesario (TA > 160/10 mmHg) para el control de la tensión arterial se utilizarán los mismos fár-

macos empleados en la preeclampsia grave (labetalol, hidralazina, nifedipina, nitroprusiato).

Durante el episodio convulsivo es habitual la presencia de una hiperactividad uterina consistente en un incremento de la frecuencia de las contracciones y un aumento del tono uterino que habitualmente se acompaña de cambios patológicos de la FCF (bradicardia, DIPs tipo II, disminución de la variabilidad). Por lo general, estas alteraciones se resuelven espontáneamente transcurridos de 3 a 15 minutos, por lo que no está indicada la práctica de una cesárea urgente por este motivo. Sin embargo, si estos cambios persisten después de la estabilización de la paciente hay que sospechar la presencia de un desprendimiento de placenta o de un sufrimiento fetal, sobre todo en caso de fetos prematuros o con retraso de crecimiento intrauterino.

Al igual que en la preeclampsia grave el tratamiento definitivo de la eclampsia es la finalización de la gestación. Aunque no hay acuerdo general, la mayoría de autores indican la finalización dentro de las primeras 48 horas postconvulsión, siempre después de la estabilización hemodinámica y neurológica de la paciente. La vía de finalización dependerá del estado fetomaterno, del grado de maduración del cérvix uterino y de las semanas de gestación. En las diferentes series publicadas la finalización mediante cesárea tuvo lugar entre el 15 y el 57% del total de eclampsias.

PUNTOS CONTROVERTIDOS

1. ¿Se puede prevenir la eclampsia?
2. ¿Cuál es el mejor terapéutica para tratar las convulsiones eclámpicas?
3. ¿Debe realizarse estudios de imagen cerebral en todas las pacientes eclámpicas?
4. ¿Qué repercusiones tiene la eclampsia a largo término?

DISCUSIÓN

¿Se puede prevenir la eclampsia?

Debido a que no se conocen los factores etiológicos involucrados en la génesis de la preeclampsia, la prevención primaria de la eclampsia no es posible. Donde existen posibilidades de actuación es en la prevención secundaria, evitando la aparición de convul-

siones en gestantes afectas de preeclampsia o en la prevención terciaria evitando la reconvulsión en gestantes con eclampsia establecida.

En general, el diagnóstico y tratamiento precoz de la preeclampsia ha demostrado ser el factor determinante en la reducción de la incidencia de eclampsia, tanto es así que la incidencia de eclampsia se considera un marcador de calidad asistencial. Sin embargo, en un porcentaje no despreciable de pacientes (20%), la eclampsia se establece de forma brusca sin que sean evidentes los signos y síntomas prodrómicos o la eclampsia se presente como una progresión de una preeclampsia grave.

¿Cuál es el mejor terapéutica para tratar las convulsiones eclámpicas?

A lo largo de la historia se han utilizado diferentes fármacos para tratar las convulsiones eclámpicas. De ellos los más utilizados han sido el sulfato de magnesio, el diacepam y las fenitoínas. Diferentes estudios han intentado responder a esta pregunta, sin embargo, sólo el *Collaborative Eclampsia Trial* dispone de una muestra suficiente para poder contestar a dicha pregunta. De este estudio se desprende que el sulfato de magnesio es el mejor anticonvulsivante, ya que se asocia a una reducción significativa de la incidencia de reconvulsión (RR: 0,4, IC 95%: 0,32-0,51) y a una reducción de la mortalidad materna (RR: 0,62, IC 95%: 0,39-0,99). Además, también se observó una disminución en la incidencia de neumonía, una menor tasa de ingreso en UCI y menor utilización de ventilación mecánica en las gestantes tratadas con sulfato de magnesio.

El mecanismo de acción, aunque no está dilucidado totalmente, parece que actuaría primariamente normalizando el vasoespasmo cerebral.

A pesar de que se puede administrar por vía intramuscular, la vía intravenosa es preferible ya que está sujeta a menos efectos secundarios (0,5% abscesos en el lugar de punción por vía intramuscular). La dosis de ataque recomendada es de 4 g en infusión lenta (5-10 minutos) seguida de una perfusión continua de 1-2 g hora, que debe mantenerse durante un mínimo de 24 horas después de la última convulsión. A pesar de tratar correctamente un episodio eclámpico, entre el 5-20% de pacientes pueden presentar nuevos episodios convulsivos, en este caso se administrará un bolus adicional de 2 g de sulfato de magnesio.

¿Debe realizarse estudios de imagen cerebral en todas las pacientes eclámpicas?

De los estudios necrópsicos se desprende que las lesiones cerebrales asociadas a la eclampsia son el edema, los infartos y las hemorragias que afectan tanto al córtex como a la sustancia blanca subcortical. Sin embargo, no necesariamente estas lesiones que se observan en las pacientes que mueren de eclampsia tienen que ser las mismas que las que presentan la mayoría de mujeres que sobreviven al episodio.

Por técnicas de imagen invasiva (angiografía) o no invasivas (TAC, RNM, Doppler) se ha evidenciado que la lesión cerebral más frecuente es el edema de origen predominantemente vasogénico (93-100%). En el 20-25% de los casos se objetivan además focos de infarto. Clásicamente se ha considerado que estas lesiones revertían totalmente, sin embargo, varios estudios han demostrado la persistencia de las mismas a las 6 a 8 semanas del episodio eclámpico.

En general, la realización de estudios de imagen (TAC, RNM, etc.) no son necesarios en todas las pacientes que presentan una eclampsia. Por el contrario, estarían indicadas en aquellas que presentasen focalidad neurológica, coma persistente, una primera convulsión durante el tratamiento con sulfato de magnesio, no cese del cuadro convulsivo a pesar del tratamiento correcto y ante la aparición de un estado psicótico.

¿Qué repercusiones tiene la eclampsia a largo término?

La probabilidad de presentar un nuevo episodio eclámpico en una gestación posterior es bajo (2%). Sin embargo, el 25% de estas pacientes presentarán una preeclampsia en gestaciones subsiguientes, este índice de recurrencia aun es mayor en aquellos casos en que el primer episodio se presenta antes de las 32 semanas de gestación. Igualmente se ha observado un incremento de la incidencia de parto pretérmino idiopático en gestaciones posteriores.

A largo término las gestantes normotensas que presentan una eclampsia no parece que tengan un incremento del riesgo de padecer hipertensión. No obstante, se ha observado que la incidencia de hipertensión crónica en los años posteriores es muy superior en aquellas gestantes que presentaron una eclampsia antes de las 32 semanas que en aquellas en que se presentó a partir de las 37 semanas. También se ha objetivado un

incremento de muertes por enfermedad cardiovascular cuando la gestante eclámpica era múltipara.

PUNTOS SIN DISCUSIÓN

1. El mejor tratamiento de las convulsiones eclámpicas es el sulfato de magnesio ya que reduce de forma significativa la mortalidad materna y el riesgo de reconvulsión al compararlo con otros anti-convulsivos (diacepam, fenitoína).
2. Debe realizarse un control estricto de los líquidos infundidos.
3. La HTA debe tratarse solamente en aquellos casos de HTA grave (TA > 160/110 mmHg) para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares.
4. El tratamiento definitivo de la eclampsia es el parto, no obstante, previamente se debe estabilizar hemodinámicamente a la madre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellart J, Cabero L. Estados Hipertensivos del Embarazo. En: Cabero L. *Riesgo elevado obstétrico*. Masson SA (ed). Barcelona. 1996.
2. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**167**:935-41.
3. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994;**309**:1395-1400.
4. Duley L. Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia: messages from the Collaborative Eclampsia Trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;**103**:103-5.
5. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;**345**:1455-63.
6. Naidu S, Payne AJ, Moodley J, Hoffman M, Gouws E. Randomised study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;**103**:111-6.
7. Quinn M. Automated blood pressure measurement devices: a potential source of morbidity in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:1303-7.
8. Sibai B. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;**105**:402-10.

Sepsis puerperal y durante el embarazo

O. Coll

La sepsis es la causa de morbilidad más importante a nivel mundial. En EE.UU. es la principal causa de muerte en las UCI (Sands, 1997; Angus, 2001). Se estima que cada año se producen unos 750.000 casos al año sobretodo debido al envejecimiento de la población. La sepsis puerperal es responsable a nivel mundial de 75.000 muertes, la gran mayoría en países en vías de desarrollo. En los países desarrollados la sepsis puerperal es una complicación poco frecuente. Según Martin y cols. (Martin, 2003). Las sepsis obstétricas se pueden producir durante la gestación o con mayor frecuencia en el peri o postparto. Las causas más frecuentes de sepsis durante la gestación son la pielonefritis y la neumonía, en el periparto la corioamnionitis y en el postparto la infección puerperal en forma de endomiometritis, infecciones de herida quirúrgica, peritonitis, absceso pélvico y fascitis necrotizante, y al inicio de la gestación el aborto séptico.

INCIDENCIA

Bacteriemia

Es un complicación relativamente frecuente (7,5% por ingreso obstétrico), Blanco (Blanco, 1981) y Ledger (Ledger, 1975) han reportado una incidencia de bacteriemia del 9,7 y del 9,9% en 150 y 139 pacientes respectivamente. Afortunadamente la mayoría de las pacientes obstétricas con bacteriemia responde bien al tratamiento antibiótico intravenoso (Sweet y Gibbs, 2002) y no desarrollan una sepsis (sólo entre un 4 y

10%) (Blanco, 1981; Ledger, 1975; Monif, 1976; Gibbs, 1981; Bryan, 1984).

Sepsis y shock séptico

Mabie y cols. (Mabie, 1997) han reportado un caso de shock séptico por cada 7,654 a 8,338 partos y Kankuri y cols. (Kankuri, 2003) 1 caso de 43,483 durante el periparto. En un estudio retrospectivo reciente Afessa y cols. (16 del evans) sobre pacientes muy graves ingresados en una UCI de las 74 pacientes, 44 (59%) desarrollaron SIRS, 18 (24%) una sepsis severa y 2 un shock séptico (3%). Su incidencia reportada en los hospitales americanos durante el embarazo ha bajado del 0,6% en el 1979 al 0,3% en el 2000. La mayoría de los estudios evalúan la sepsis durante la semana previa y posterior al parto por lo que su incidencia durante la gestación es menos conocida.

Mortalidad por sepsis obstétrica

La sepsis es una de las 5 causas principales de muerte materna en el mundo. Según la OMS, la mortalidad materna por nacidos vivos es de 1.000/100.000 (sobretodo concentrados en África). Una revisión sistemática de la literatura de 14 estudios mostró que a pesar de grandes diferencias entre países, definiciones y clasificaciones la mortalidad de la sepsis es del 72% (Minkauskiene, 2004). La mortalidad por sepsis de origen obstétrico es más baja que de la población no obstétrica por varios motivos: afecta a pacientes jóvenes y con mejor estado general, y el foco infeccioso en general está confinado a la pelvis

(Angus, 2001; Martin, 2003; Simpson, 1995; Leonardí, 2004). Actualmente en los países occidentales la muerte por *shock séptico* es excepcional (20/100.000 en Europa (WHO, UNICEF y UNFPA, 2003). De todas las muertes maternas en EE.UU. entre 1991 y 1999, las causas infecciosas representaron el 12% y hasta el 34% entre las pacientes con aborto espontáneo o inducido. Por desgracia la sepsis no se suele incluir en las causas infecciosas por lo que deben estar infrarreportadas (Chang, 2003)) por lo que la mortalidad por sepsis puede superar a la reportada por problemas metodológicos. De todas formas la incidencia estimada de muerte materna por shock séptico oscila entre el 0 y el 3% (Ledger, 1975; Verner, 1989; Mahutte, 1999) y el 20 y el 50% (Lee, 1988; Pearlman, 1990). En un estudio más reciente, Graves y cols. (Graves, 2004) refirieron una mortalidad del 12,5% en pacientes ingresadas por shock séptico entre 24 pacientes ingresadas por shock séptico entre 1992 y 2002.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Inicialmente se establece una infección en forma de pielonefritis, neumonía, etc., o de origen obstétrico como una endometritis, una celulitis o un absceso con la proliferación de bacterias patógenas. Estas producen endotoxinas que son liberadas al torrente circulatorio e interaccionan activando la producción de citoquinas (TNF e interleuquinas) por parte de los monocitos y los macrófagos (Fernández-Pérez, 2005). A partir de este momento se activan en cascada una serie de otros sistemas como son los factores activadores de las plaquetas, las endorfinas, las prostaglandinas y los metabolitos del ácido araquidónico, el complemento y la coagulación, entre otros. Estos mecanismos de defensa pueden actuar de forma negativa sobre el aparato circulatorio, el miocardio, los riñones, el hígado, el pulmón y el cerebro abocando a una hipoperfusión tisular con riesgo de fallo multiorgánico y muerte.

En caso de afectación cardíaca se produce hipotensión, gasto cardíaco elevado, bajas resistencias vasculares y fracción de eyección baja. En caso de afectación pulmonar se produce el distrés respiratorio del adulto. Este cuadro se presenta en el 25% de las sepsis por gram negativos (Gausser, 1994). Esta grave lesión pulmonar puede ser producida de forma directa

por las endotoxinas pero los mecanismos principales de lesión son por mediadores como las citoquinas, el complemento y los metabolitos del ácido araquidónico. Estos productos, junto con los leucocitos y las plaquetas, alteran el endotelio vascular produciendo un aumento de la permeabilidad capilar, migración de los neutrófilos, edema, insuficiencia respiratoria e hipoxia refractaria (Martin, 2001). Esta alteración del endotelio vascular puede afectar a otros órganos (riñón, hígado, cerebro, sistema nervioso central, coagulación) con la aparición de un fallo multiorgánico.

CLÍNICA

Los síntomas iniciales de la sepsis son la clínica neurológica (desorientación, confusión, ansiedad, etc.), la temperatura inestable y vasodilatación periférica. La reducción del flujo sanguíneo produce una afectación miocárdica en forma de arritmia, taquicardia e isquemia con riesgo de infarto y fallo biventricular. El 25-50% de las pacientes con shock séptico desarrollan el SDRA cuyos síntomas y signos más frecuentes son taquipnea, disnea, estridor, cianosis, condensación lobar y edema pulmonar. Otros síntomas son la oliguria/anuria, hematuria, piuria, ictericia, náuseas, vómitos y hemorragia espontánea por coagulopatía (digestiva, urinaria o por las vías de perfusión).

La «Physicians/Society of Critical Care Medicine» (ACCP/SCCM) publicó en 1992 un consenso sobre las definiciones (Bone, 1992) del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis severa y shock séptico, para poder realizar una mayor evaluación del impacto de estas complicaciones.

Algunas de las definiciones acordadas fueron las siguientes:

Bacteriemia: presencia de bacteria en sangre que puede ser transitoria y sin traducción clínica. Su presencia aislada no implica sepsis. Se produce en menos del 10% de las pacientes infectadas.

Síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): respuesta a la infección diseminada secundaria a una variedad de insultos clínicos. Definido por la presencia de dos o más de los signos siguientes:

- Temperatura > 38°C o < 36°C.
- FC > 90 latidos/min.
- Frecuencia respiratoria > 20/min.
- PCO₂ > 32 mm.

TABLA I PRUEBAS DIAGNÓSTICAS A REALIZAR EN CASO DE SOSPECHA DE SEPSIS

Pruebas de laboratorio

- Hemograma fibrinógeno y PDFs, pruebas de coagulación, gasometría arterial, estudio de la función renal, glucemia, potasio, ácido láctico, etc.
- Cultivos microbiológicos: herida quirúrgica, endometrio, absceso, orina, hemocultivos seriados, etc.

Pruebas complementarias

- Radiografía de tórax, abdominal, ECG, RM o TAC

- Hemoglobina > 12.000 cél./mm³, y leucocitos < 4.000 cél/mm³, o con > 10% bandas.

Sepsis: respuesta sistémica a la infección.

Sepsis severa: sepsis con fallo orgánico asociado.

Shock séptico: sepsis con hipotensión refractaria al aporte de fluidos.

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son variables y requieren de confirmación bacteriológica, aunque en ocasiones se puede sospechar sin su presencia (Dellinger, 2004; Trzeciak, 2005). La dificultad diagnóstica ha llevado a realizar una codificación de los síntomas y signos por parte de un comité de expertos en 2004 sugestivos de fallo orgánico en la sepsis para facilitar su diagnóstico (Dellinger, 2004).

DIAGNÓSTICO

En las pacientes obstétricas es esencial una correcta evaluación abdominal y pélvica para descartar una infección de la herida quirúrgica, absceso pélvico, peritonitis u obstrucción digestiva.

También es necesario descartar la presencia de otras etiologías del shock como pueden ser la trombosis pulmonar, la embolización de líquido amniótico, el shock cardiogénico, la cetoacidosis diabética, etc.

Inicialmente aparecen leucocitosis con desviación a la izquierda, hemoconcentración, plaquetopenia, disminución del fibrinógeno e incremento de los PDF, alcalosis respiratoria por hiperventilación pero que pasa rápidamente a acidosis metabólica y elevación del lactato. En pacientes con SDRA, el fallo respiratorio lleva a una acidosis respiratoria manifestada por una acidosis metabólica. La reducción del flujo renal produce una oliguria o anuria con incremento de los ni-

TABLA II MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN EL SHOCK

Gram negativos	60-80%
Gram positivos	5-25%
Multibacterianos y por hongos	4-16%
No identificado	10%

Gausser, 1994.

veles sanguíneos de urea, ácido úrico y creatinina. A su vez se produce un incremento de la glucemia y la insulina.

Las pruebas complementarias a realizar se detallan en la tabla I.

Agentes causales

El agente causal clásico de la sepsis puerperal era el estreptococo hemolítico de grupo A. Las medidas de higiene y la aparición de antibióticos han cambiado la microbiología de esta patología problema. Actualmente los gérmenes más implicados en la bacteriemia son *E. coli*, el estreptococo de grupo B, los estreptococos anaerobios y los bacteroides y, en menor frecuencia, *Clostridium*, el enterococo y muy ocasionalmente el estafilococo *aureus* y el estreptococo *pneumoniae*. En la tabla II se representa la frecuencia de los gérmenes implicados. Con cierta frecuencia son polimicrobianas pero el/los gérmenes presentes en el hemocultivo pueden sólo representar una parte de los gérmenes causales. La sepsis puede ser causada por organismos endógenos (esencialmente flora mixta procedente del aparato genital), o del entorno hospitalario (nosocomiales).

PREVENCIÓN

En los países desarrollados varias medidas han hecho que se trate de una patología excepción: la aplicación sistemática de medidas de asepsia y antisepsia, la profilaxis antibiótica en situaciones de riesgo (rotura prematura de membranas, cesárea, etc.), el uso de material de sutura adecuado y el tratamiento antibiótico precoz de las infecciones obstétricas (endometritis, infección de herida quirúrgica, etc.). En los entornos de bajos recursos, la falta de aplicación de estas medidas y el diagnóstico tardío hacen que su incidencia sea mucho más elevada.

TRATAMIENTO

La paciente debe estar precozmente bajo monitorización cardiovascular intensiva en una unidad de cuidados intensivos.

Todos los esfuerzos deben ir encaminados a la eliminación del foco infeccioso causante. En primer lugar se debe administrar una antibioticoterapia de amplio espectro que ofrezca una cobertura de toda la flora genital. Las pautas antibióticas son cambiantes y deben adaptarse a las recomendaciones vigentes y a los resultados de los cultivos y antibiogramas obtenidos. Los estudios de imagen mediante ecografía ginecológica o abdominal, o mediante TAC o RM, pueden permitir la localización del origen de la sepsis. En caso de respuesta insuficiente al tratamiento antibiótico o en caso de presencia de un absceso, el tratamiento quirúrgico es indispensable sin esperar al deterioro hemodinámico de la paciente. Un retraso en la actuación quirúrgica puede tener consecuencias muy graves. Se recomienda el uso de anestesia general con intubación endotraqueal con fármacos de escaso efecto depresor.

Por otra parte, deben corregirse las alteraciones hemodinámicas, respiratorias y de la coagulación. Se deben colocar los catéteres necesarios para mantener la perfusión de líquidos y fármacos, para control de la función cardíaca y la presión venosa central, control de la diuresis y ventilación mecánica si es necesario. La hipotensión, la hipoperfusión tisular, la disfunción orgánica deben ser tratadas mediante el mantenimiento de la volemia con la administración de líquidos adecuados, agentes vasoactivos (dobutamina, dopamina), digitalización, etc. El mantenimiento de la vía respiratoria se realizará mediante la administración de O₂ y ventilación mecánica precoz. La corrección de la coagulopatía se realizará mediante la administración de hemoconcentrados de hematíes, plasma fresco, crioprecipitados y plaquetas según cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J y cols. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;**29**:1303-1310.
2. Blanco J, Gibbs R, Castaneda Y. Bacteremia in obstetrics: Clinical course. *Obstet Gynecol* 1981;**58**:621-625.
3. Bone R, Balk R, Cerra F, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;**20**:864-874.
4. Bryan C, Reynolds K, Moore E. Bacteremia in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1984;**64**:155-158.
5. Chang J, Elam-Evans L, Berg C y cols. Pregnancy-related mortality surveillance: United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;**52**:1-8.
6. Dellinger R, Carlet J, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;**32**:858-873.
7. Fernández-Pérez E, Salman S, Pendem S, et al. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005;**33** (10, Suppl): S288.
8. Graves C, Audrey K, Harley-Yu E. Predictors of maternal and fetal outcome in pregnancies complicated by sepsis. Abstr. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**S92**:SFM Abstract 308).
9. Gauser M. *Clin Infec Dis* 1994;**18**:S205.
10. Gibbs R, Blanco J. Streptococcal infections in pregnancy: A study of 48 bacteremias. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**140**:405-11.
11. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, et al. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;**82**:730-735.
12. Ledger W, Norman M, Gee C, et al. Bacteremia on an obstetric-gynecologic service. *Am J Obstet Gynecol* 1975;**121**:205-212.
13. Lee W, Clark S, Cotton D, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; **159**:410-416.
14. Leonardi M, Gonik B: Septic shock. En: Dildy G III, Belfort M, Saade G et al. *Critical Care Obstetrics*. 4th

- ed. Malden, MA, Blackwell Science, 2004, pp. 562-580.
15. Mabie W, Barton J, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;**90**:553-561.
 16. Martin G, Bernard G. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;**27**(Suppl 1):S63-S79.
 17. Martin G, Mannino D, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;**348**:1546-1554.
 18. *Maternal Mortality in 2000: Estimates Developed by WHO, UNICEF, and UNFPA*. Geneva, World Health Organization, 2003.
 19. Mahutte N, Murphy-Kaulbeck L, Quaynh. L, et al. Obstetric admissions to the intensive care unit. *Obstet Gynecol* 1999;**94**:263-266.
 20. Minkauskiene M, Nadisauskiene R, Padaiga Z, et al. Systematic review on the incidence and prevalence of severe maternal morbidity. *Medicina (Kaunas)* 2004;**40**:299-309.
 21. Monif G, Baer H. Polymicrobial bacteremia in obstetric patients. *Obstet Gynecol* 1976;**48**:167-169.
 22. Pearlman M, Faro S. Obstetric septic shock: A pathophysiologic basis for management. *Clin Obstet Gynecol* 1990;**33**:482-492.
 23. Safe Motherhood Inter-Agency Group (SMIAG). *Global data: causes of maternal death*. (<http://www.safemotherhood.org>)
 24. Sands K, Bates D, Lanken P y cols. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers: Academic Medical. Center Consortium Sepsis Project Working. Group. *JAMA* 1997;**278**:234-240.
 25. Simpson K. Sepsis during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995;**24**:550-556.
 26. Sweet R y Gibbs R. En: *Infections of the female genital tract*. Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia EEUU. 2002.
 27. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo J y cols. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest* 2005;**127**:242-245.
 28. Verner M. Maternal mortality in Iowa from 1952 to 1986. *Surg Gynecol Obstet* 1989;**168**:555-562.

Enfermedad tromboembólica y gestación

M. Casellas

La TVP-TEP (trombosis venosa profunda-tromboembolismo pulmonar) es la principal causa de muerte durante el embarazo y el puerperio en el Reino Unido y la segunda en Estados Unidos. En estos países supone alrededor del 17% de las muertes maternas. La enfermedad tromboembólica se estima sucede en aproximadamente una de cada 1.500 gestaciones.

El riesgo de TEV (tromboembolismo pulmonar) es entre 5 a 6 veces mayor en la paciente gestante con respecto a la no gestante.

Este incremento de riesgo trombótico durante la gestación y el puerperio está condicionada por una serie de modificaciones que tienen lugar durante el embarazo. En efecto, durante el mismo, concurren los tres elementos de la tríada de Virchow:

- Cambios procoagulantes (con aumento de los factores de la coagulación, reducción de los anticoagulantes naturales y disminución de la fibrinólisis).
- Estasis sanguínea provocada por acción hormonal y por el efecto mecánico obstructivo del útero gestante.
- Finalmente, la lesión endotelial que acontece durante el parto vaginal operatorio y la cesárea.

No parece existir un mayor riesgo trombótico durante el embarazo con respecto al puerperio. Las primeras informaciones que mencionaban un aumento del mismo posparto probablemente estaban condicionadas por determinadas actitudes recomendadas en aquel entonces, como recomendar el reposo en cama tras el parto vaginal o la cesárea o la admi-

nistración de estrógenos para inhibición de la lactancia.

La enfermedad tromboembólica (ETE) debe siempre considerarse como un proceso multifactorial.

La incidencia de la trombosis venosa profunda es de alrededor de 0,615‰ durante el embarazo por debajo de los 35 años, alcanzando una frecuencia el doble (1,216‰), por encima de los 35. La incidencia de TEP depende de la precocidad del diagnóstico y tratamiento de la TVP. La TVP no tratada puede desembocar en TEP en alrededor del 24% de las pacientes gestantes, con una mortalidad aproximada del 15%. Por el contrario, un diagnóstico y tratamiento adecuados disminuyen la incidencia de TEP al 4,5%, con una mortalidad inferior al 1%.

La mayoría de las TVP son ileofemorales, circunstancia importante en la medida en que dicha localización comporta mayor riesgo de TEP. La mayoría (90%) aparecen en el lado izquierdo (comparado con un 55% en pacientes no gestantes) existiendo circunstancias anatómicas que favorecen este hecho.

Otros factores de riesgo, tanto maternos como obstétricos, determinan un incremento del riesgo trombótico. La tabla I los recoge.

Como se observa, las trombofilias (tanto congénitas como adquiridas) suponen un incremento de riesgo trombótico. Por trombofilia se entiende aquellas anomalías específicas que provocan un aumento de tendencia hacia la coagulación. Estas alteraciones se asocian a incremento de riesgo durante el embarazo y el puerperio, así como, y es objeto de

múltiples publicaciones, a complicaciones gestacionales como la preeclampsia grave, el RCI, la muerte fetal o el DPPNI.

Las trombofilias hereditarias se observan como colectivo en alrededor de un 40% de las pacientes con complicaciones trombóticas durante la gestación.

Estas trombofilias debutan con frecuencia como trombosis venosas en pacientes jóvenes. La tasa de recurrencia es elevada: más del 50% que se desarrollan en pacientes jóvenes recurren en el transcurso del tiempo. Habitualmente puede recogerse una historia familiar de trombosis. La trombofilia hereditaria se observa en el 50% de las pacientes con historia personal o familiar de TEV. La aparición de obstrucción venosa en territorios inusuales como la vena sagital, mesentérica o porta puede estar asociada a trombofilia hereditaria. Estudios retrospectivos señalan que el riesgo de TEV durante el embarazo en mujeres con trombofilia sin tratamiento anticoagulante es del 30-40%.

El riesgo trombótico varía de acuerdo con cada trombofilia en concreto, y es mayor para aquellas pacientes con alteraciones trombofílicas que presentan mutaciones homocigotas y para las portadoras de alteraciones trombofílicas complejas (más de una alteración).

El déficit de AT supone un riesgo de ente 50-250 veces de ETEV respecto al de la población general durante el embarazo. En el caso del déficit de proteína C este riesgo es de unas 100 veces superior. En el caso del déficit de proteína S, el déficit presenta un 10-30% de riesgo de TEV durante el embarazo. La mutación del gen de la protrombina y el factor V Leiden presentan también riesgos aumentados.

La investigación de trombofilia (hereditaria y adquirida) debe considerarse en mujeres con historia personal o familiar de TEV, o con determinadas complicaciones obstétricas como fetos muertos, RCIU, preeclampsia severa o DPPNI. Debe realizarse también entre los familiares de primer grado de un portador de una determinada mutación.

La investigación básica debe incluir determinación de proteína C, niveles antigénicos de proteína S (libres y totales), niveles de homocisteína en ayunas o de la mutación de la MTHFR, niveles de AT, mutación del gen de la protrombina, factor V Leiden y determinación de anticoagulante lúpico y anticardiolipina, así como anti-beta-2-glicoproteína I.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL EPISODIO DE TEV DURANTE LA GESTACIÓN

En pacientes no gestantes, la HBPM y los heparinoides son al menos tan efectivos y seguros como la heparina no fraccionada para el tratamiento de los pacientes con trombosis venosa aguda proximal y para la prevención de la trombosis en pacientes sometidos a cirugía. No hay evidencias similares al respecto en la paciente gestante. No obstante, la HBPM tiene potenciales ventajas respecto a la HNF tales como su menor incidencia de trombopenia, su vida media más larga y una dosis-respuesta más predecible que la heparina no fraccionada, así como una menor incidencia de osteoporosis.

Seguridad de los anticoagulantes

Ni la heparina no fraccionada ni la HBPM se asocian a malformaciones fetales. Ninguna de las dos atraviesa la barrera placentaria y tampoco se asocian a riesgo de hemorragia fetal. No obstante, la hemorragia a nivel placentario es posible.

Por el contrario, los derivados cumarínicos sí atraviesan la placenta y tienen riesgo de provocar teratogenicidad y sangrado fetal. Hay evidencia que su administración entre las 6-12 semanas de embarazo puede ocasionar una embriopatía consistente en hipoplasia nasal y epífisis punctata. Hay información adicional además acerca de riesgo de producción de anomalías del SNC tras su administración en cualquier momento de la gestación. Adicionalmente, además, el fármaco ocasiona un efecto anticoagulante que puede provocar sangrado en el feto.

En consecuencia, la heparina parece el fármaco de elección para el tratamiento de la fase aguda de la ETEV durante la gestación, así como para el tratamiento de mantenimiento y para la prevención de la trombosis en pacientes de riesgo.

TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO DE TEV

La administración de HBPM tanto durante la fase aguda como durante la fase de mantenimiento parece el tratamiento de elección para la paciente con episodio agudo de TEV.

Conforme progresa la gestación y la paciente aumenta de peso, debe realizarse un ajuste de la dosis

de heparina administrada, que puede hacerse bien mediante ajuste por peso, bien mediante regulación por antifactor Xa 4 horas después de la dosis de la mañana, con el objetivo de mantener un nivel de antifactor Xa entre 0,5-1,2 U/ml. La experiencia clínica muestra que, en general, pocas modificaciones son necesarias.

El tratamiento, a las dosis prescritas, debe mantenerse durante todo el embarazo y al menos seis semanas del puerperio.

A fin de evitar complicaciones durante la anestesia peridural en el trabajo de parto, se recomienda suspender la dosis anticoagulante (HNF o HBPM) 24 horas antes de la inducción o la cesárea electiva.

MANEJO DE LA PACIENTE CON ANTECEDENTES DE ETE PREVIA A LA GESTACIÓN

1. En aquellas pacientes con un episodio aislado de tromboembolismo previo a la gestación y cuya aparición se asoció a la existencia de un factor de riesgo no presente en la actualidad se recomienda un seguimiento clínico estricto durante el embarazo asociado a la administración de anticoagulantes posparto. El seguimiento clínico estricto supone una vigilancia rigurosa de la paciente durante el embarazo y la investigación agresiva de los signos y síntomas de TVP y/o TEP durante el mismo. Parece razonable asociar profilaxis antenatal en aquellos casos en los que el episodio trombótico inicial apareció en relación con estrógenos (anticonceptivos orales por ejemplo) o bien en los que existen factores de riesgo adicionales (obesidad, edad superior a 35 años, etc.).
2. En aquellas pacientes con antecedentes de episodio aislado de TEV, idiopático y que no están recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo se sugieren diversas alternativas:
 - Heparina de bajo peso molecular profiláctica.
 - Minidosis de heparina no fraccionada.
 - Heparina no fraccionada en dosis moderadas.
 - Vigilancia clínica estricta antenatal junto con anticoagulantes posparto.

Todos ellos suponen un grado de recomendación 2C.
3. En pacientes con episodio aislado de TEV y portadoras de alguna alteración trombofílica con-

firmada por laboratorio, o bien en aquellas pacientes con historia familiar trombótica (aun en ausencia de evidencia de alteración trombofílica) y que no están recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo se sugiere la utilización de:

- Dosis profilácticas o intermedias de HBPM.
- Minidosis o dosis moderadas de heparina no fraccionada.

En ambos casos, asociados a anticoagulantes posparto.

Recomendación (Grado 2C).

4. En aquellas pacientes afectas de defectos trombofílicos hereditarios de mayor riesgo trombótico, con historia de TEV, se sugiere:
 - Dosis intermedias de HBPM, o
 - Heparina no fraccionada a dosis profilácticas o moderadas, junto con anticoagulación posparto. Recomendación (Grado 2C).
5. En mujeres con antecedentes de múltiples episodios trombóticos y/o en aquellas que están recibiendo tratamiento anticoagulante a largo plazo se sugiere:
 - Dosis ajustada de heparina no fraccionada, o
 - Dosis ajustada de HBPM.

En ambos casos, reanudando el tratamiento con anticoagulantes a largo plazo posparto. Recomendación (Grado 2C).
6. En todas las pacientes con antecedentes de TVP se sugiere la utilización de medias elásticas compresivas tanto durante el período antenatal como durante el puerperio. Recomendación (Grado 2C).

PUNTOS DÉBILES

La administración de anticoagulantes es el estándar terapéutico para el tratamiento del TEV venoso agudo y para la prevención de la recurrencia del mismo durante la gestación. Las guidelines actuales se basan, no obstante, en opinión de expertos y no hay una evidencia suficiente obtenida de estudios randomizados. La literatura existente al respecto no es consistente ni permite extraer conclusiones que permitan recomendar la utilización de HBPM o HNF. La revisión de la Cochrane que evalúa 8 estudios e incluye 649 pacientes concluye que no hay suficiente evidencia en la cual basar recomendaciones para trombopprofilaxis durante el embarazo y el período puerperal. Concluye,

como casi siempre, que son precisos más estudios randomizados.

No se halla plenamente establecido el riesgo trombotico durante la gestación y el puerperio en pacientes gestantes con antecedentes de trombosis previa. Si bien entre aquellas afectas de un defecto trombofilico (hereditario o adquirido) el tratamiento es necesario, la indicación es menos clara para aquellas con antecedentes de trombosis sin factor desencadenante conocido o entre aquellas cuya trombosis se asoció a la presencia de un factor de riesgo adicional no presente en la actualidad. Es posible que estos colectivos requieran manejos diferentes. La evidencia actual si bien orienta hacia ello es insuficiente para permitir establecer recomendaciones. Son precisos más estudios al respecto.

La enfermedad tromboembólica durante la gestación y el puerperio siempre debe tenerse en cuenta. La explicación del porqué un proceso extremada-

mente infrecuente puede hallarse entre las causas líderes de mortalidad materna sólo se entiende si se tiene en consideración que existe con frecuencia una atención subóptima tanto en el diagnóstico como en el manejo terapéutico, así como en la identificación y establecimiento de tromboprofilaxis en situaciones de riesgo.

En el embarazo existen dificultades diagnósticas en parte provocadas por la similitud de algunos de los síntomas propios del embarazo con los del TEV. A este respecto un estudio señala que la prevalencia de TVP entre pacientes gestantes con sospecha clínica de TVP fue inferior al 10% comparado con un 25% en pacientes no gestantes, cuando se realizaron tests diagnósticos objetivos. De igual modo, cuando se habla del TEP, sólo un 1,8% de las pacientes gestantes con sospecha de TEP tenían estudios de ventilación-perfusión de alta probabilidad, comparados con un 40% en pacientes no gestantes.

TABLA I FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO EN GESTACIÓN

<i>Maternos</i>	<i>Obstétricos</i>
Edad > 35 años	Cesárea (urgente)
Obesidad (IMC >20 kg/m ²)	Síndrome de hiperestimulación al inicio de gestación ovárica
Trombofilia	Hemorragia obstétrica severa
Historia de TEV	Hiperemesis gravídica
Síndrome varicoso	Preeclampsia
Enfermedad intercurrente (síndrome nefrótico)	
Infección o proceso inflamatorio	
Inmovilización	
Paraplejía	
Viaje largo	
Deshidratación	
Uso de drogas intravenosas	

TABLA II DOSIS RECOMENDADAS DE HEPARINA NO FRACCIONADA

Minidosis HNF	HNF 5.000 U sc/12 h
Dosis moderada	HNF sc/12 h en dosis ajustadas a fin de obtener un nivel de antifactor Xa entre 0,1-0,3 U/ml
Dosis ajustada	HNF sc/12 h en dosis ajustada a fin de obtener un APTT entre dosis en rango terapéutico

TABLA III DOSIS RECOMENDADAS DE HBPM

HBPM profiláctica	Dalteparina 5.000 U sc/24 h Enoxaparina 40 mg sc/24 h
Dosis intermedia de HBPM	Dalteparina 5.000 U sc/12 h Enoxaparina 40 mg sc/12h
Dosis ajustada de HBPM	Dosis ajustada por peso, dosis plenas de HBPM administradas una o dos veces al día Dalteparina 100 U/kg/12 h Enoxaparina 1 mg/kg/12 h

TABLA IV ANTICOAGULACIÓN POSTPARTO

Warfarina durante 4 a 6 semanas con el objetivo de obtener un INR entre 2 y 3 con superposición inicial de HNF o HBPM hasta que el INR sea ≥ 2.0

BIBLIOGRAFÍA

- Doyle NM, Monga M. Thromboembolic Disease in Pregnancy. Management of the High-risk Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2004;**31**(2):2004. 319-345.
- Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;**353**:1258-65.
- Greer IA. Hypercoagulable states and pregnancy. *Curr Hematol Rep* 2002;**1**:56-62.
- Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Prediction, prevention and treatment of venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 2003;**29**:143-54.
- Conrad J, Horellou MH, Samama MM: Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2003;**29**:131-41.
- Greer IA. Haemostasis and Thrombosis. En: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP Tuddenham EGD (eds). *Haemostasis and Thrombosis*. Edinburgh (UK): Churchill Livingstone; 1994. 987-1015.
- Ginsberg JS, Brill Edward s P, Burrows RF et al. DVT during pregnancy. Leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;**67**:519-520.
- Rey E, Rivard GE. Prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases during pregnancy with dalteparin. *Int J Gynecol Obstet* 2000;**71**:19-24.
- Bates SH, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:627s-644s.
- Chan WS, Ray JG, Murray S et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1170-75.

Complicaciones anestésicas en la paciente obstétrica

C. Fernández

INTRODUCCIÓN

Las contracciones uterinas y la dilatación cervical provocan dolor intenso en la mayoría de gestantes. El alivio del dolor es *per se* una indicación de la analgesia epidural, reconocido por organizaciones profesionales obstétricas como la ACOG. Son varias las técnicas empleadas para el alivio del dolor en el parto pero actualmente las técnicas neuroaxiales, epidural, subaracnoidea o combinada, son las más utilizadas. Dentro de estas técnicas, la analgesia epidural es la técnica analgésica más empleada en el trabajo del parto, ya que ofrece un alivio completo del dolor y es segura tanto para la madre como para el feto y el recién nacido. La técnica intradural-epidural combinada (IEC) es la última técnica que se ha incorporado a la analgesia/anestesia obstétrica. El bloqueo IEC combina las ventajas que ofrece el bloqueo subaracnoideo como son la rapidez y la eficacia de la analgesia, junto a las del bloqueo epidural: flexibilidad y duración a lo largo de todo el trabajo de parto.

Para la intervención cesárea puede emplearse una técnica anestésica locorreional, epidural, intradural o combinada, así como la anestesia general, opción esta última que sólo se utiliza actualmente cuando existe una contraindicación absoluta de la técnica locorreional, ya que en la embarazada la anestesia general comporta mayor riesgo que las técnicas neuroaxiales.

COMPLICACIONES DE LA ANESTESIA LOCORREGIONAL

Aunque estas técnicas ofrecen muchas ventajas, no están exentas de efectos adversos y complicaciones.

Algunas son más frecuentes, como la hipotensión, cefalea post-punción dural, inadecuado efecto analgésico o el prurito, y otras de muy baja incidencia como el paso de anestésico local al torrente circulatorio, el bloqueo espinal total, la lesión nerviosa, el hematoma o el absceso epidural.

Hipotensión materna. Es una complicación frecuente de la anestesia locorreional. Es debida al bloqueo simpático que, junto con el bloqueo sensitivo y motor, se produce al inyectar el anestésico local (AL) en el espacio epidural o intrarraquídeo. La primera manifestación del bloqueo simpático es la dilatación de los vasos venosos de capacitancia, lo cual provoca un secuestro importante de sangre, una disminución del retorno venoso, del volumen sistólico y del gasto cardíaco, con la consiguiente hipotensión. Se asocia con más frecuencia a la analgesia subaracnoidea, donde el bloqueo es de instauración más rápida, dando menos tiempo a que se activen los mecanismos compensatorios. La hipotensión ($TA \leq 90$ mmHg o disminución superior al 20% de la tensión basal) se puede acompañar de bradicardia ($FC < 55$ /min). Cuanto más extenso sea el bloqueo, mayor hipotensión se puede producir ya que mecanismos compensatorios, como la vasoconstricción por encima del nivel del bloqueo, serán menos efectivos. La hipotensión puede verse, también, originada por la compresión aorto-cava.

La hipotensión en la técnica epidural se previene inyectando el bolo inicial de AL de forma fraccionada y evitando la compresión aorto-cava (decúbito lateral izquierdo de 30°). La administración de solución

cristaloide (500-1.000 ml) antes de la realización del bloqueo, es de empleo generalizado, pero actualmente está bastante cuestionada ya que se reconoce que las soluciones cristaloideas permanecen poco tiempo dentro del torrente circulatorio por lo cual su efecto, el relleno vascular, es muy transitorio. Pero aunque no puedan prevenir la hipotensión en todos los casos sí disminuyen su incidencia. Clínicamente la hipotensión se manifiesta con sensación de malestar, náuseas y vómitos y palidez cutánea. El tratamiento de la hipotensión incluye: fluidoterapia, vasoconstrictor iv (efedrina en bolos de 5-10 mg o fenilefrina en bolo de 50-100 µg), oxigenoterapia y atropina si hay bradicardia. Si la hipotensión no se trata con rapidez puede provocar sufrimiento fetal agudo.

Analgesia incompleta, unilateral o parcheada.

El fallo completo de la analgesia epidural es debido, generalmente, a una incorrecta situación del catéter. Obliga a la repetición de la técnica en el mismo o en otro espacio. El bloqueo unilateral puede ser debido a que el catéter se introduce en un agujero de conjunción generalmente por una introducción excesiva del mismo. Se puede solucionar mediante la retirada del catéter 0,5-1 cm, inyectando posteriormente una dosis adicional de AL. Si la causa es una tabicación del espacio epidural se debe repetir la técnica colocando el catéter en otro espacio. La analgesia incompleta (lagunas) se da, aproximadamente, en un 5% de analgesias epidurales. No se conoce exactamente la causa pero puede ser ocasionado por una difusión anómala del AL. Se puede intentar solucionar mediante la administración de una dosis adicional de AL a más alta concentración.

Cefalea post-punción dural. Esta complicación es bien conocida desde el inicio de la anestesia intrarraquídea. El desarrollo de agujas intradurales de pequeño calibre y punta de lápiz ha disminuido mucho la incidencia de cefalea post-punción dural (CPPD). Un problema mayor lo constituye la punción accidental de la duramadre con la aguja epidural, de mucho mayor calibre. El riesgo de punción accidental de la duramadre en el curso de la analgesia epidural es de 0,5-2%. Aproximadamente un 70% de estos pacientes padecerán CPPD.

La fisiopatología de esta complicación es que la punción de la duramadre ocasiona la salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) al espacio epidural. Hay dos teorías que explican la aparición de la cefalea. Una es

que la pérdida de LCR ocasiona una disminución de la presión de LCR intracraneal, lo cual produce una tracción de estructuras como las meninges y vasos con sensibilidad nociceptiva. Otra posibilidad es que la cefalea esté producida por la vasodilatación reactiva producida por la hipotensión intracraneal.

El diagnóstico es eminentemente clínico. La CPPD es característica, aparece a las 24-48 h, aumenta con los cambios de posición y se incrementa al incorporarse la paciente. Es una cefalea intensa, de localización frontal u occipital, referida en ocasiones a la región cervical, pudiendo acompañarse de alteraciones visuales (diplopía), vestibulares (náuseas/vómitos) y otros. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras patologías como preeclampsia, migraña, hemorragia o trombosis intracraneal y otras.

El tratamiento inicial es fundamentalmente sintomático: analgésicos, cafeína vo o iv, reposo y evitar la deshidratación. Si al cabo de unos días persiste una cefalea importante hay que considerar la realización de un parche hemático epidural. Afortunadamente la mayoría de CPPD remiten de forma espontánea en pocos días.

Dolor lumbar. Generalmente aparece al cabo de uno o varios días de la punción, persiste durante unos días más y es, comúnmente, de fácil control con analgésicos y antiinflamatorios. Puede ser debido a la punción espinal, siendo en este caso localizado en la zona donde ésta se ha realizado. Aparece con más frecuencia si la punción ha sido dificultosa. El tratamiento es mediante analgésicos habituales pero si no cede en unos días deben descartarse otras causas frecuentes de dolor lumbar como las debidas a una mala posición de la parturienta durante el trabajo de parto, a una lumbalgia existente previamente al embarazo o a una hernia discal. El dolor lumbar persistente generalmente tiene una causa diferente al ocasionado por la punción epidural.

Bloqueo subdural. Se produce cuando el AL se inyecta en el espacio subdural, situado entre la duramadre y la aracnoides. Dada la escasa distensibilidad de este espacio, el AL asciende mucho más que si se hallara en el espacio epidural. Las características son inicio lento del bloqueo sensitivo, más extenso de lo previsto, y analgesia irregular. Puede debutar con una hipotensión acentuada. Ante la aparición de bloqueo motor mayor del que cabía esperar, se debe sospechar la posibilidad de un bloqueo subdural. La reversión de esta complicación es bastante rápida.

Toxicidad por anestésico local. Está provocado por la inyección accidental del AL en el espacio intravascular. Aunque muy raramente, también puede estar causada por sobredosis debida a una infusión epidural de AL muy prolongada o a bolos repetidos. Esta complicación aparece con una frecuencia de 0,03-0,5%.

El paso brusco de anestésico local a la circulación provoca toxicidad sistémica, la cual dependerá de la dosis inyectada y de la velocidad de inyección. La toxicidad depende directamente de la tasa plasmática. Inicialmente se producen síntomas neurológicos: sabor metálico, acufenos, vértigo, sensación de malestar, visión borrosa, somnolencia y fasciculaciones musculares, que nos pueden alertar de que se ha producido una reacción tóxica por AL. Si el cuadro es grave aparecerán convulsiones (hipoxia, hipercapnia, acidosis) y pérdida de conciencia, así como manifestaciones hemodinámicas: hipotensión, bradicardia y parada cardíaca. Si el AL es bupivacaína, las alteraciones hemodinámicas se dan a la vez que las neurológicas. Las embarazadas parecen ser más susceptibles que los demás pacientes a los efectos cardiotoxicos de la bupivacaína, debido a una disminución de la proteína transportadora plasmática, lo que provoca un aumento en la fracción libre del AL.

Esta complicación es mucho más probable que suceda en el curso de un bloqueo epidural, donde se emplean mayores cantidades de AL que en el bloqueo subaracnoideo.

Es una complicación grave, que debe ser prevenida mediante una rigurosa comprobación de que el catéter epidural no se encuentra dentro de un vaso, evitando así el paso del AL a la circulación.

En el momento en que aparecen los síntomas debe instaurarse tratamiento inmediato mediante intubación orotraqueal, ventilación asistida y soporte hemodinámico (reanimación cardiopulmonar si fuera preciso) hasta la desaparición de la sintomatología. Debe realizarse extracción fetal lo antes posible mediante cesárea.

Bloqueo espinal total. Ocurre cuando se administra una dosis excesiva de AL en el espacio subaracnoideo, por inyección intradural o epidural. Esta complicación puede tener graves consecuencias si no es identificada y tratada a tiempo. Es reversible y no tiene secuelas si es tratada precoz y adecuadamente. Generalmente se produce por una punción inadvertida de la duramadre con inyección de una dosis estándar de AL, destinado al espacio epidural. Puede también su-

ceder por migración del catéter, al administrar una 2ª o 3ª dosis de AL. La sintomatología con que se inicia el cuadro es bloqueo sensitivo y motor alto, náuseas, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y pérdida de conciencia a lo que puede seguirse fallo cardíaco. Requiere tratamiento inmediato: soporte ventilatorio mediante intubación orotraqueal y ventilación asistida, administrar un inductor anestésico y tratamiento de la hipotensión y demás síntomas hasta que desaparece el cuadro. Debe realizarse extracción fetal lo antes posible mediante cesárea. La duración de toda la sintomatología depende de la cantidad de AL administrado.

Síndrome de Claude Bernard-Horner. Aparece tras un bloqueo epidural, cuando se produce un bloqueo alto y afecta a los segmentos dorsales superiores (D1-D4). El mayor número de casos que se producen, tras bloqueo epidural lumbar, se dan en pacientes embarazadas. Está causado por la afectación unilateral del simpático a nivel de los cuatro nervios torácicos superiores. Da lugar a miosis, enoftalmos, ptosis palpebral y anhidrosis de la cara. Es una complicación benigna que desaparece cuando se elimina el AL.

Complicaciones neurológicas

Lesión de un nervio raquídeo. La lesión de un nervio o raíz por traumatismo directo producido por la aguja o el catéter puede ocurrir y no es infrecuente. Puede provocar un déficit sensitivo del territorio de distribución que tendrá un carácter benigno y transitorio, de recuperación espontánea.

Las lesiones neurológicas permanentes son muy poco frecuentes. Pueden ser ocasionadas por la técnica locorreional, por diversas causas: compresión medular provocada por un hematoma o un absceso epidural, por compromiso vascular, por una lesión directa provocada por la aguja de punción, por una reacción neurotóxica debida a la sustancia inyectada o por una hipotensión mantenida. En el caso de que la causa sea una compresión medular, el diagnóstico debe realizarse lo antes posible y realizar tratamiento quirúrgico inmediato para evitar secuelas neurológicas permanentes.

Otras complicaciones graves, como el **hematoma epidural** se dan también con una frecuencia muy baja, aproximadamente 1 caso/150.000-200.000 punciones epidurales. Los síntomas, en forma de déficit sensitivo y motor de las extremidades inferiores, se

presentan dentro de las primeras 12 horas después del bloqueo. El hematoma epidural se produce cuando existe una alteración de la coagulación. Actualmente se considera la cifra de 90.000 plaquetas por debajo de la cual no se debe realizar una punción epidural. En el caso de la paciente preeclámpsica las pruebas de coagulación deben ser recientes ya que pueden alterarse en el curso de pocas horas.

El mayor factor de riesgo para el hematoma epidural post bloqueo neuroaxial es la administración de medicación anticoagulante. No se debe realizar un bloqueo si no hay unas pruebas de coagulación correctas. En el caso de la heparina de bajo peso molecular, antes de realizar un bloqueo deben transcurrir 12 horas si la dosis es profiláctica y 24 horas si es terapéutica.

Absceso epidural. La producción de un absceso epidural después de un bloqueo neuroaxial se presenta con una incidencia bajísima, pero es importante conocer esta patología para poder tratarla lo antes posible y que no dé lugar a secuelas irreversible. La sintomatología se presenta aproximadamente a la semana de la realización del bloqueo: dolor de espalda, fiebre y leucocitosis y posteriormente déficit sensitivo y motor en EEII. Una vez que aparece la sintomatología neurológica, el tratamiento mediante descompresión medular debe hacerse antes de 8 horas, pues en caso contrario la recuperación neurológica completa será improbable.

ANESTESIA GENERAL

Debido al empleo mayoritario de las técnicas loco-regionales, la mortalidad materna por causa anestésica ha pasado del 3º al 7º lugar, siendo causa actualmente del 3% de todas las muertes maternas. El número de muertes asociadas a ALR ha descendido de forma marcada coincidiendo con la prohibición del empleo de bupivacaína al 0,75% en obstetricia, así como por la disminución de los casos de toxicidad por AL (debido al uso rutinario de la dosis test en anestesia loco-regional). En cambio, el número de muertes por anestesia general (AG) ha permanecido estable hasta los años 90.

Los problemas en la ventilación debidos a ventilación insuficiente, fallo en la intubación y/o broncoaspiración representan actualmente la primera causa de muerte materna de causa anestésica. La causa más frecuente de muerte se produce en la intervención cesárea de urgencia con AG. Todo esto nos lleva a la conclusión

real de que la AG conlleva mayor riesgo que la ALR en la paciente obstétrica. Por otro lado, es preciso tener presente que actualmente se registra un importante incremento de la tasa de cesáreas, y por diversas causas (contraindicación de la técnica, problemas hemorrágicos, cesárea emergente y otras), esta intervención no siempre puede realizarse bajo una técnica loco-regional.

Debido a los cambios fisiológicos que se producen a lo largo del embarazo, la AG en la gestante comporta mayor riesgo que en otro tipo de pacientes, siendo el riesgo más importante el derivado de la dificultad a la intubación orotraqueal. La intubación es 10 veces más difícil que en el resto de pacientes, hallándose según algunos estudios, una intubación difícil por cada 250 gestantes. La dificultad a la intubación es provocada por varios factores: edema de las mucosas faríngea y laríngea, hipertrofia mamaria y, en ocasiones, obesidad y distancia tiromentoniana acortada. En la paciente preeclámpsica, la intubación orotraqueal puede ser especialmente difícil debido al aumento del edema que puede haber en las vías respiratorias.

Los cambios en los volúmenes pulmonares, el mayor consumo de oxígeno (aumenta en 20-35% durante el embarazo) y las características de la mucosa respiratoria contribuyen a que el manejo de las vías respiratorias sea más problemático y tenga una mayor tasa de fracaso. El útero grávido eleva el diafragma y reduce en 20% la capacidad funcional residual (CFR), disminuyendo las reservas de O₂ durante un período de apnea. Por estas razones es de esperar que en las gestantes la hipoxia se presente mucho antes, durante la inducción de la AG, si no se restaura rápidamente la ventilación. A causa de su alta tasa metabólica, la hipoxia puede provocar daño cerebral con más rapidez que en las pacientes no embarazadas.

Las mucosas de las vías aéreas superiores se encuentran congestionadas y edematosas debido a una intensa vascularización. Esto explica el riesgo de sangrado ante pequeños traumatismos, como colocación de una sonda nasogástrica o durante la intubación traqueal.

Uno de los cambios que se producen en la embarazada es el enlentecimiento en el vaciado gástrico, provocado por la progesterona y el descenso de los niveles de motilina, que disminuyen la motilidad gastrointestinal. Esto se ve favorecido por el rechazo del estómago y del duodeno por el útero grávido, sobre todo al final del embarazo. El tono del esfínter esofágico inferior también está disminuido y favorece el reflujo gastroe-

sofágico. Durante el parto, el dolor, la ansiedad y la utilización de opiáceos también contribuyen al enlentecimiento del vaciado gástrico. La presión intragástrica es mayor sobre todo en posición de litotomía y de Trendelenburg. Como consecuencia de estas alteraciones, las parturientas corren más riesgo de regurgitación que otros pacientes, siendo elevado el riesgo de aspiración del contenido gástrico durante la inducción anestésica. La neumonía por aspiración entraña una alta morbilidad materna. Debido al enlentecimiento en el vaciado gástrico, a la embarazada siempre hay que considerarla, cuando se va a realizar una AG, como una paciente con «estómago lleno» aunque haya pasado un tiempo considerable desde la última ingesta.

Ante una parturienta con sospecha de una vía aérea difícil, debe instaurarse lo antes posible un catéter epidural, con el fin de poder realizar una anestesia regional, en caso de presentarse una urgencia obstétrica que precise la anestesia de la parturienta.

Como conclusiones podemos decir que la anestesia locorreional es de elección en la paciente obstétrica ya que el riesgo que entraña es muchísimo menor que el de la AG. Pero no siempre es posible aplicarlo en todos los casos ya que estas técnicas tienen contraindicaciones (patología materna) y porque algunas situaciones obstétricas pueden desaconsejar la realización de un bloqueo neuroaxial.

Es de suma importancia que las unidades de obstetricia cuenten con todo el material y equipamiento necesario para la intubación difícil, debiendo estar los especialistas de esta área entrenados para su empleo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eltzschig H, Lieberman E, Camann W. Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med* 2003;**348**:319-32.
2. Gomar C, Fernández C. Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol* 2000;**17**:542-558.
3. Wlody D. Complications of regional anesthesia in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol* 2003;**46**(3):667-78. Review.
4. Chesnut DH. *Problems in Obstetric Anesthesia: Blood pressure, Blood loss an Blood patch*. ASA Annual Refresher Course Lectures 54 th. 2003; 143.
5. Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: a meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth* 2003;**50**(5):460-9.
6. Loughnan BA, Carli F, Romney M, Dore CJ, Gordon H. Epidural analgesia and backache: a randomized controlled comparison with intramuscular meperidine for analgesia during labour. *Br J Anaesth* 2002;**89**(3):466-72.
7. Tsen LC. Neurologic complications of labor analgesia and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 2002;**40**(4):67-88.
8. Llau JV, de Andres J, Gomar C, Gomez A, Hidalgo F, Sahagún J, Torres LM. Anestesia locorreional y fármacos que alteran la homeostasia. Sugerencias de la reunión de expertos en el congreso ESRA de Barcelona. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;**49**:468-73.
9. Reynolds F. Infection as a complication of neuraxial blockade. *Int J Obstet Anesth* 2005;**14**(3):183-8.
10. Hawkins JL. Maternal mortality: anesthetic implications. *Int Anesthesiol Clin* 2002;**40**(4):1-11.
11. Glassenberg R. General anesthesia and maternal mortality. *Semin Perinatol* 1991;**15**:386-396.

Patología de la inmigración

Prevalencia y problemática general de la inmigración

F. Crispi

LA INMIGRACIÓN EN EL MUNDO

Pasado y presente de la inmigración en el mundo

Desde los inicios de la humanidad, hombres y mujeres se han ido del lugar donde nacieron, han emigrado. La inmigración es una condición inherente a la especie humana. Las Naciones Unidas y la Organización Internacional de las Migraciones cifran en 175 millones el número de inmigrantes internacionales⁽¹⁾. Esto supone que entre el 2 y el 4% de la población del planeta se puede considerar inmigrante internacional. Esta cifra se estima que aumentará hasta 250 millones de personas inmigrantes para el año 2050^(1,2).

Al inicio del siglo XX, la evolución de las migraciones guardó una estrecha relación con el despliegue de la industrialización. Los flujos predominantes fueron desde Europa hasta América y desde los países colonizados hacia sus metrópolis colonizadoras. La crisis del petróleo de los 70 hizo cambiar algunos patrones en los movimientos migratorios. De acuerdo con las previsiones del Fondo de Población de las Naciones Unidas, en un futuro no muy lejano viviremos un cambio muy significativo en la demografía mundial⁽²⁾.

Migraciones en la era de la globalización

Las condiciones y motivaciones humanas que conducen a la intensificación e internacionalización de las migraciones son muchas y muy complejas: la diferencia de oportunidades económicas, la injusticia, la persecución y la violación de los derechos humanos, los conflictos violentos o el deterioro del medio am-

biente. La inmigración actual es una de las expresiones más visibles de las desigualdades mundiales y de la globalización. Ahora los recorridos son más y más diversificados, y se amplían el número de países receptores y el de países emisores⁽²⁾. Se ha reforzado la propensión de una parte de las sociedades a emigrar, estimulada por el desarrollo de los medios de información y transporte. El aumento de alfabetización y la educación básica también contribuyen a la capacidad de movimiento de las personas.

Los últimos decenios se han destacado por políticas progresivamente restrictivas a la migración. A pesar de las restricciones, las migraciones no han disminuido hacia los países del primer mundo, sino que han aumentado, sobre todo en aquellos mercados con menor presencia de trabajadores extranjeros (España, Irlanda, Portugal, Japón, Nueva Zelanda, etc.)⁽²⁾. Las condiciones restrictivas incrementan enormemente los problemas que ya de por sí comporta la movilidad geográfica: el choque físico y cultural, la exclusión social, la falta de recursos económicos y sociales, la imposibilidad de construir un proyecto personal en una situación de irregularidad y la fuerza de las mafias que se aprovechan de estas debilidades.

La inmigración europea

A nivel de la Unión Europea los flujos migratorios han sido intensos durante la década de los noventa (Tabla I)^(3,4). En relación con las áreas geográficas de procedencia y destinación, se contempla un doble cambio. Por una parte, en los países que fueron grandes

TABLA I POBLACIÓN EXTRANJERA EN ALGUNOS PAÍSES DEL MUNDO^(3,4)

Países	Población extranjera	% sobre la población total
Suiza (2000)	1.495.549	20,5%
Canadá (2001)	5.707.864	18,4%
Estados Unidos (2003)	33.471.000	11,7%
Alemania (2003)	7.341.800	9,8%
Austria (2001)	710.926	9,7%
Reino Unido (2001)	4.905.208	8,3%
Grecia (2001)	762.191	7%
España (2003)	2.664.168	6,7%
Francia (1999)	3.260.000	5,6%
Suecia (2003)	476.076	5,3%
Italia (2000)	1.464.589	2,6%
Japón (2003)	1.915.030	1,5%

receptores de inmigración durante la onda migratoria anterior (Francia, Reino Unido y Alemania) existe un ascenso de inmigrantes procedentes de Europa del Este y la antigua Unión Soviética. Por otra parte, el Sur de Europa, que había sido lugar de origen de migra-

ciones, es ahora lugar de destinación y sus países deben recibir e integrar un número importante de población extranjera.

LA INMIGRACIÓN EN CATALUÑA

Pasado y presente de la población extranjera en Cataluña

El movimiento migratorio fue la base del crecimiento de la población catalana entre los años 1950 y 1975. Durante este período se calculó un saldo demográfico de 1,5 millones de habitantes, con la década de los 60 como período de máxima inmigración⁽⁵⁾. La intensidad de aquellas corrientes migratorias procedía casi en su totalidad del resto de España. Este flujo migratorio tuvo una traducción en un aumento de número de habitantes de Cataluña, pero también un efecto directo en el aumento del número de nacimientos.

A partir del año 2000, las aportaciones internacionales se han convertido en un elemento central en la dinámica demográfica catalana⁽⁵⁾. En los últimos cinco años, el flujo de extranjeros llegados a

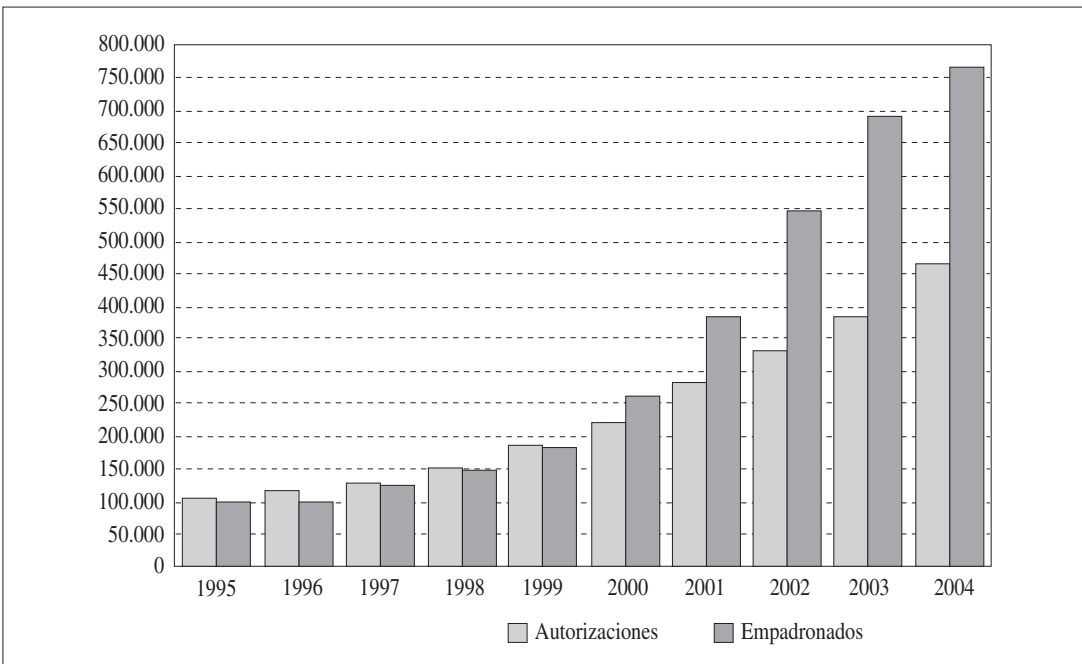


Figura 1. Autorizaciones de residencia y personas extranjeras empadronadas en Cataluña (1995-2004)^(6,7).

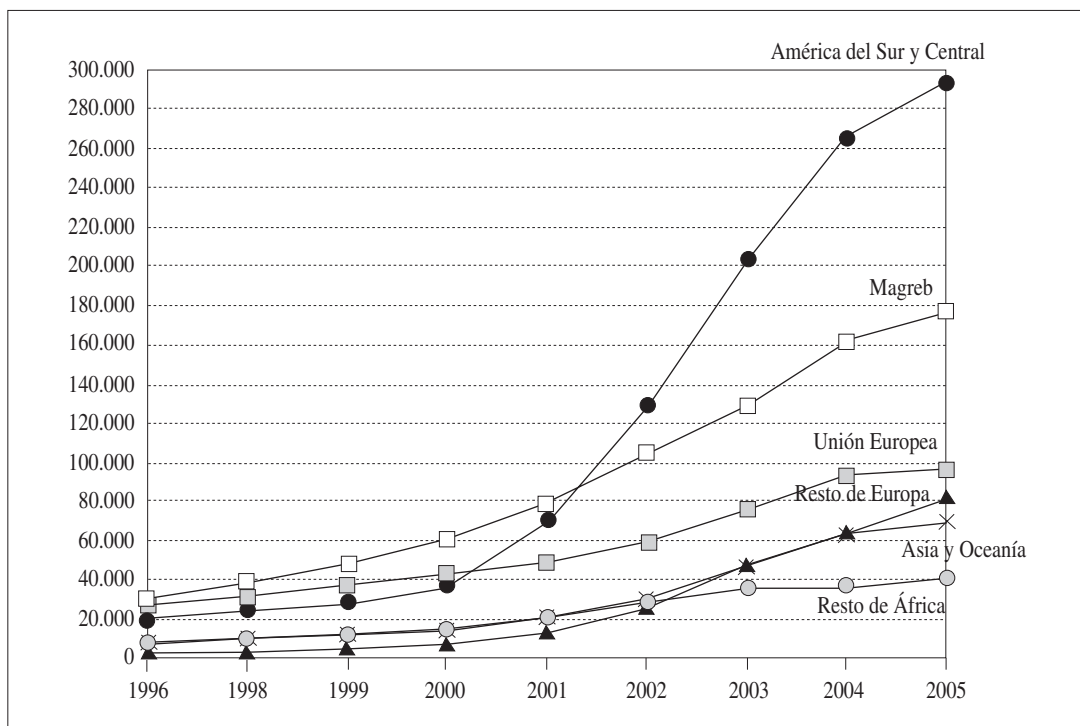


Figura 2. Evolución de la población extranjera por zona de origen (1996-2005)^(7,8).

nuestro país se ha acelerado, diversificado y extendido a todo el territorio. Según cifras oficiales del Ministerio del Interior, entre los años 2000 y 2005 el número de extranjeros ha pasado del 3,5 al 6,9% del total de Cataluña⁽⁶⁾. Según los datos de los padrones municipales, al empezar el 2005, la población extranjera representa un 11,5% de la población⁽⁷⁾. Esta diferencia entre las autorizaciones de residencia y los empadronamientos crece a partir del año 2000 reflejando un aumento de la inmigración irregular (Fig. 1).

Evolución de la población extranjera en Cataluña por zona de origen

Por origen, la comunidad marroquí continúa siendo la más numerosa, aunque en términos relativos ha perdido importancia (Fig. 2). Su crecimiento en los últimos años se debe a los procesos de reagrupamiento familiar, ya que es uno de los colectivos con un asentamiento más antiguo⁽⁵⁾. La colectividad marroquí es la que tiene más peso en el mercado laboral y también más alumnos en los colegios.

La evolución de la población extranjera a Cataluña en los últimos años presenta un crecimiento de la población originaria de América Latina (Fig. 2). La grave crisis económica que ha afectado a América del Sur explica el crecimiento espectacular de las poblaciones procedentes de este continente. Las poblaciones de origen ecuatoriano, colombiano y argentino son las más numerosas⁽⁵⁾.

Otra presencia destacable es la del colectivo *asiático*. La nacionalidad más numerosa es la china. Los hombres y mujeres se reparten de forma equilibrada y el 90% vive en la demarcación de Barcelona. Los pakistaneses son mayoritariamente hombres y se concentran en la ciudad de Barcelona. El colectivo Indio se distribuye entre Barcelona y Gerona. El colectivo filipino, muy feminizado, ha perdido peso respecto a la década de los 80⁽⁵⁾.

El colectivo de *África subsahariana* ha disminuido porcentualmente en los últimos cinco años (Fig. 2). En general, se localiza en áreas agrícolas, con predominio en Gerona. En muchos casos, se trata de poblaciones de hombres solos, que han llegado como jor-

TABLA II EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO DE LA POBLACIÓN EXTRANJERA EN CATALUÑA, POR PROVINCIAS (1996-2005)^(5,8)

	<i>Barcelona</i>	<i>Gerona</i>	<i>Lérida</i>	<i>Tarragona</i>	<i>Cataluña</i>
1996	67.176	17.821	3.977	88.809	97.783
1998	83.765	22.051	5.042	10.489	121.347
1999	96.502	29.008	7.366	12.053	144.929
2000	121.360	34.954	9.451	15.831	181.596
2001	182.243	40.346	11.033	23.731	256.353
2002	275.892	53.719	14.708	35.349	379.668
2003	398.459	69.550	24.107	50.892	543.008
2004	501.450	86.884	33.274	67.741	689.349
2005	546.344	96.589	43.391	79.501	765.825
Crecimiento anual medio	50%	35%	73%	59%	49%
% del total habitantes (2005)	10,5%	14%	11%	11%	

naleros agrícolas⁽⁵⁾, aunque el reagrupamiento familiar ha comportado la presencia de mucha población infantil.

El crecimiento de nacionalidades procedentes de *Europa del Este* (sobre todo Rumania, Ucrania y Rusia) es una de las tendencias más destacadas en los últimos cuatro años (Fig. 2). Se trata de colectivos formados principalmente por hombres, excepto en el caso del colectivo ruso, donde dominan las mujeres⁽⁵⁾.

Además, la globalización ha diversificado enormemente los flujos, y a Cataluña llegan hoy poblaciones de orígenes remotos. Esta diversificación resulta en una población muy heterogénea con representación de unas 180 nacionalidades y más de 200 lenguas habladas⁽⁵⁾.

Distribución de la población extranjera en Cataluña según demarcaciones

La mayoría de la población extranjera se concentra en la demarcación de Barcelona, donde representa un 10,5% de los habitantes (Tabla II). Aunque el resto de demarcaciones tienen un peso relativo más elevado, en Gerona la población extranjera representa el 14% de los residentes; en Lérida y Tarragona, el 11%, y en las Tierras del Ebro, un 12%^(5,8). La dispersión territorial presenta particularidades específicas para cada colectivo. El suramericano y asiático se caracterizan por una localización acentuadamente urbana, mientras que el africano tiene una distribución más equilibrada, con presencia significativa en municipios de dimensiones medianas⁽⁵⁾.

INMIGRACIÓN Y CRECIMIENTO DEMOGRÁFICO EN CATALUÑA

Inmigración femenina en Cataluña

Las inmigraciones extranjeras a Cataluña han sido fundamentalmente masculinas, aunque en los últimos años se observa un crecimiento importante de las mujeres que llegan, no sólo como cónyuges, sino como pioneras de migraciones familiares. La invisibilidad de las mujeres inmigradas comporta una visión sesgada que minimiza la presencia de las mujeres⁽⁵⁾. En contraste con el perfil de mujeres provenientes de América Latina, destaca el prototipo de mujeres que provienen de países de religión musulmana, especialmente Marruecos.

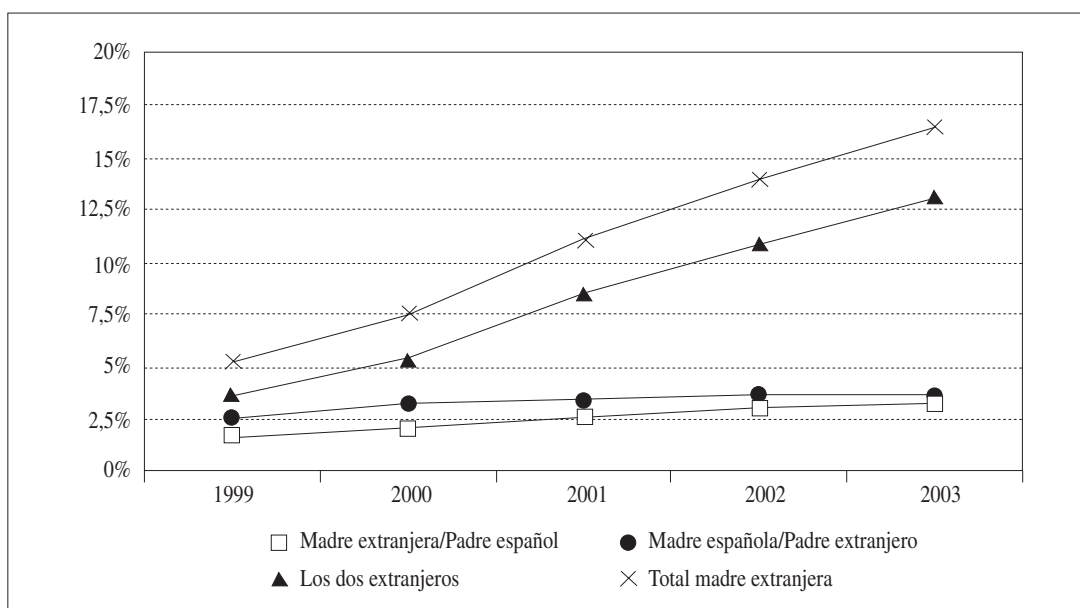
Respecto a la nupcialidad, el número de parejas mixtas se ha incrementado hasta representar un 12,2% del total en el 2003⁽⁵⁾. Predominan el hombre español y la mujer extranjera (7,7%). La existencia de parejas mixtas puede considerarse un indicador de interacción social entre los colectivos de inmigrantes y el colectivo autóctono.

Tasas de fecundidad según país de origen

Prácticamente la mitad de las mujeres de origen español no tienen ningún hijo, y tan sólo un 11% tienen tres o más hijos (Tabla III)⁽⁹⁾. Esto contrasta con las tasas de fecundidad de otras nacionalidades, destacando las mujeres de América Latina con solamente un 25% de mujeres sin hijos y un 52% con dos o más hijos. En general, las tasas de fecundidad de la pobla-

TABLA III DISTRIBUCIÓN DE MUJERES SEGÚN EL NÚMERO DE NACIDOS VIVOS Y EL PAÍS DE NACIONALIDAD (CIFRAS RELATIVAS)⁽⁹⁾

País de nacionalidad	Total	Número de hijos nacidos vivos			
		0	1	2	3 o más
Total	100	46,6	15,5	26,3	11,5
España	100	46,7	15,4	26,3	11,6
Unión Europea	100	39,6	29,3	28,5	2,6
África	100	37,2	16,8	15,5	30,5
América Latina	100	25	22,4	42,5	10,1
Otros países	100	59,4	34,4	6,2	-

Figura 3. Proporción de nacimientos de padres extranjeros sobre el total según la nacionalidad de los padres (1999-2003)⁽⁵⁾.

ción española son inferiores a la de la población extranjera.

Crecimiento demográfico en Cataluña a expensas de la inmigración

Debido a la escasa tasa de fecundidad autóctona y a la escasez de flujos migratorios del resto de España, el aumento de la población extranjera se ha convertido en el motor del incremento poblacional en Cataluña. De hecho, el crecimiento de la población catalana es fruto en un 90% de la aportación de las inmigraciones extranjeras⁽⁵⁾.

En Cataluña se ha incrementado la tasa global de nacimientos, con un total de nacidos vivos de 54.602 en el año 1996, frente a los 76.687 del año 2004⁽⁵⁾. Existe un incremento del número de nacimientos de madres extranjeras, que en tres años se ha duplicado: en el 2003 representan el 16,4% del total de nacimientos en Cataluña (Fig. 3)⁽⁵⁾.

Entre los nacidos en el 2003 con los dos progenitores extranjeros, más de la tercera parte corresponden a hijos de marroquíes. Por lo que no es extraño que entre los 100 nombres más frecuentemente puestos a los recién nacidos en el 2004 se encuentren nom-

bres como Mohamed⁽⁵⁾. En segundo lugar destacan los hijos de ecuatorianos (13,1%), y en tercer lugar los nacidos de padres de nacionalidad china (5,7%).

CONCLUSIONES

Al inicio del siglo XX, la evolución de las migraciones guardó una estrecha relación con el despliegue de la industrialización. Sin embargo, actualmente nos encontramos en la era de la globalización que estimula una migración heterogénea y diversificada. El Sur de Europa (incluyendo España), que había sido lugar de origen de migraciones, es ahora lugar de destinación y sus países deben recibir e integrar un número importante de población extranjera.

El movimiento inmigratorio desde el resto de España fue la base del crecimiento de la población catalana entre los años 1950 a 1975. Actualmente se está produciendo un nuevo aumento demográfico que depende principalmente de la inmigración extranjera. La comunidad marroquí es la más numerosa, aunque en los últimos cinco años se está produciendo un aumento espectacular de la inmigración des de América Latina. Pero la globalización ha diversificado enormemente los flujos, y a Cataluña llegan hoy poblaciones de orígenes remotos, con más de 180 nacionalidades y más de 200 lenguas habladas distintas.

BIBLIOGRAFÍA

1. *World Migration Report 2005: Costs and benefits of International Migration*. Geneva: Internacional Organization for Migrations; 2005.

2. *International Migration and the Millenium Development Goals*. Geneva: United Nations Populations Fund; 2005.

3. *Population in Europe 2004*. Luxembourg: Eurostat;2005.

4. *Base de datos de Instituto Nacional de Estadística*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística;2005.

5. *Pla de Ciutadania i Immigració 2005-2008*. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya; 2005.

6. *Cifras oficiales de extrajeros con autorización de residencia*. Madrid: Ministerio del Interior; 1995-2005.

7. *Padrones Municipales*. Barcelona: Secretaria d'Immigració de la Generalitat de Catalunya;1995-2005.

8. *Padrones Municipales*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística;1995-2005.

9. *Encuesta de Fecundidad*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 1999.

Páginas web de interés:

1. United Nations Population Fund: www.unfpa.org
2. International Organization for Migrations: www.iom.int
3. Eurostat, Statistical Office of the European Communities: epp.eurostat.cec.eu.int
4. Instituto Nacional de Estadística: www.ine.es
5. Institut d'Estadística de Catalunya: www.idescat.net
6. Secretaria d'Immigració de la Generalitat de Catalunya: www.gencat.es/presidencia/immigracio

Dificultades en el control del embarazo y el parto

C. Ollé

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de la inmigración ha supuesto un impacto en la atención a la salud de la población. Los servicios sanitarios han sido planificados sin considerar la presencia de la población inmigrada que progresivamente ha ido en aumento y ha planteado nuevas necesidades en salud a las que se deben dar respuestas adecuadas en un entorno biopsicosocial⁽¹⁾, incluyendo el concepto de adaptación mutua y teniendo en cuenta a las personas como elementos activos en relación a su salud. Todo ello implica nuevos retos⁽²⁾.

Desde el año 1990 el aumento de la población inmigrada extranjera en nuestro entorno ha sido progresivo y más intenso en estos últimos años; esta población en su mayoría procede de países de baja renta, y su procedencia y distribución es diversa⁽³⁾.

El embarazo es un episodio que permite visualizar cómo el fenómeno de la inmigración se proyecta en el ámbito de la salud, la tendencia al aumento de la natalidad en las mujeres inmigrantes es cada vez más importante.

En el año 2004 el 21% de los recién nacidos en Catalunya tenían como mínimo uno de los padres extranjeros, más del doble que en 1998 (9,5%), concretamente, el 14,8% tenían el padre y la madre extranjera y el 6,5%, uno de ambos. De los 11.336 recién nacidos con ambos padres extranjeros, lo más frecuente fue los hijos de padres marroquíes (4.216 nacimientos), ecuatorianos (1.385), chinos (714), seguidos a más distancia de rumanos, gambianos y colombianos.

TABLA I POBLACIÓN EXTRANJERA (ENERO 2005)

	Total extranjeros	Porcentaje del total	Variación 2005-2004
España	3.975.375	8,4%	1,8%
Cataluña	795.000	11,4%	2,51%
Madrid	766.000	12,9%	2,00%
Barcelona ciudad	230.942	14,6%	1,8%
Barcelona Raval	21.615	47,4%	-1,4%

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Departament d'Estadística, Ajuntament de Barcelona.

TABLA II PRINCIPALES GRUPOS DE EXTRANJEROS EN CATALUÑA (ENERO 2005)

	Total
Marruecos	170.000
Ecuador	80.000
Colombia	41.000
Rumania	39.000
Argentina	35.000

Fuente: Institut d'estadística de Catalunya (IDESCAT).

POBLACIÓN JOVEN Y EN GENERAL CON BUENA SALUD

La población inmigrada se caracteriza por ser joven, sana y fuerte, con iniciativa y capacidad de adap-

TABLA III EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE NACIMIENTOS DE PADRES EXTRANJEROS EN CATALUÑA, 1999-2004

	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Ambos padres españoles	53.022	55.679	55.384	56.368	58.401	59.029
Madre extranjera, padre español	1.196	1.143	1.662	2.054	2.054	2.717
Padre extranjero, madre española	1.280	1.455	1.504	1.809	1.880	2.318
Ambos padres extranjeros	3.079	4.092	5.261	6.998	9.101	11.336
No consta	782	820	911	1.084	1.165	1.287

Fuente: Institut d'estadística de Catalunya (IDESCAT).

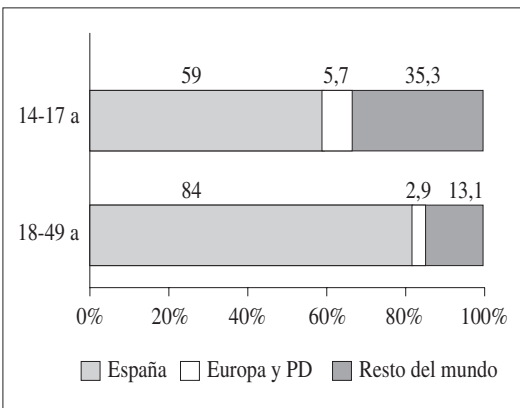


Figura 1. La contribución de la nacionalidad y edad materna en los nacimientos. Cataluña 2003 (Fuente: Registro del Programa Salut Maternoinfantil. DGSP. Departament de Salut).

tación a los cambios, pero sus condiciones sociales, económicas y laborales, a menudo son precarias y favorecen su vulnerabilidad y, en consecuencia, un mayor riesgo a enfermar; Estas circunstancias se han de tener muy presentes al hacer una valoración de las mujeres inmigradas y el embarazo. No podemos olvidar que las desigualdades y la vulnerabilidad de la población inmigrada tienen una relación directa con la posible ausencia o déficit de derechos, la falta de oportunidades, con el propio proceso de duelo migratorio, con el entorno socioeconómico y, en muchas ocasiones, con la ausencia del soporte social y/o familiar. Todo ello comporta con frecuencia en las mujeres inmigrantes malestar psicológico y somatizaciones, que pueden tener efectos indeseables en el curso del embarazo.

Es necesario recordar algunos aspectos importantes en la asistencia sanitaria al embarazo de las mujeres inmigradas extranjeras:

- En casi todos los casos la salud no ha estado uno de los motivos para realizar el proceso migratorio, son otras las prioridades y todas ellas se anticipan a la salud.
- La necesidad de acceder o utilizar el sistema de salud a menudo se pone de manifiesto sólo en situaciones consideradas como agudas.
- La idea que la población inmigrada tiene del sistema sanitario está relacionada con la de su país de origen, y ésta puede ser muy diferente a la que se encuentra aquí.
- En general tienen dificultades para comprender el concepto de prevención. En muchas culturas la salud se entiende en relación a la ausencia de enfermedad, al síntoma y a su tratamiento.

DIFICULTADES DE ACCESO Y DE COMUNICACIÓN

El miedo, la desconfianza y la soledad son sentimientos que con frecuencia se expresan en la población inmigrada con dificultades para acceder y utilizar los dispositivos sanitarios en un contexto de normalidad, especialmente en el embarazo, esto hace que la atención sanitaria preventiva se retrase en algunos casos hasta incluso el mismo momento del parto. Por ello es necesario que los diferentes servicios de salud sean los adecuados a cada área según las características de la población diana, se ha de favorecer el acceso al sistema sanitario y promover la primera visita de seguimiento del embarazo en las primeras semanas de gestación.

Los profesionales que participan en la atención a la población inmigrada han de considerar algunas diferencias específicas de los diversos colectivos como son:

- El idioma.
- La manera de expresarse.
- Los estilos de vida.
- La religión.
- La cultura.
- Los códigos de salud.
- El entorno familiar.
- Las condiciones socioeconómicas y laborales, que suelen ser precarias.
- La dificultad para acceder a los recursos preventivos.
- El desconocimiento del sistema sanitario local.

A menudo esta población se formula diversas preguntas relacionadas con el desconocimiento de nuestro sistema sanitario y tal vez no hemos prestado suficiente atención a dar respuestas; por ello en la atención a la mujer embarazada inmigrada nos hemos de asegurar de que conoce algunos de los siguientes aspectos:

- ¿Cómo funciona?
- ¿Cómo entrar?
- ¿Papeles?
- Tipos de visita: ¿Programada, urgente?
- ¿Centros de Atención Primaria, ASSIRs, Hospital?
- ¿Gratuidad de las visitas, de las pruebas complementarias?

PERSPECTIVA DE GÉNERO

El rol de madre en el país de origen de muchas de las mujeres inmigradas está muy valorado. En muchas culturas se relaciona con el concepto de riqueza, de continuidad y de futuro; este hecho contrasta con las relaciones de poder dominante que los hombres ejercen sobre las mujeres, especialmente marcado en algunas culturas, y que favorece su vulnerabilidad en relación a la salud sexual y reproductiva. Todo ello contribuye a la tendencia a la multiparidad y a los intervalos intergenésicos cortos, así como un cierto aislamiento y falta de integración de estas mujeres en nuestro medio.

Se han de valorar muy especialmente estos aspectos en la mujer inmigrada embarazada, ya que ésta pue-

de ser más vulnerable en relación a la salud sexual y reproductiva, como consecuencia de estas desigualdades de género.

También en este sentido se han de considerar los embarazos no deseados y, como resultado de ello, la demanda de interrupción de embarazo, que tiene una alta incidencia en la población inmigrada y a menudo es éste el motivo de un primer contacto de la mujer con nuestro sistema sanitario, sin olvidar la dificultad para acceder a una contracepción adecuada; también se han de valorar las conductas de riesgo que favorecen las infecciones de transmisión sexual y que pueden tener relación con el poder marcadamente dominante, en algunas culturas, del hombre sobre la mujer.

Algunos de estos aspectos son comunes a las poblaciones desfavorecidas de nuestro entorno, si bien en el caso que nos ocupa las connotaciones culturales y las del propio proyecto migratorio requerirán un trato específico para poder ofrecer respuestas favorables bidireccionales.

EMBARAZO Y ADOLESCENCIA

En muchos contextos culturales de mujeres inmigradas la maternidad es frecuente que se inicie en edades más precoces que las que nosotros tenemos como referentes en nuestro entorno sociocultural. Esto podría explicar, en parte, el aumento de embarazos en esta población y también la mayor frecuencia de embarazos de adolescentes en la población inmigrada.

Es necesario estar muy atentos para observar otras variables que pueden estar influyendo sobre el embarazo en adolescentes inmigradas para así poder actuar de forma adecuada en la prevención, ya que muy a menudo algunos de estos embarazos son no deseados o diagnosticados tardíamente. En algunos casos la joven vive el embarazo en solitario, sin pareja y con poco soporte familiar.

Para el seguimiento del embarazo en una adolescente inmigrada será necesario un trato especial e individualizado considerando las características y el entorno de cada joven, es muy importante utilizar un lenguaje adecuado y trabajar de forma interdisciplinar con el equipo de pediatría, de la escuela y si es necesario de los servicios sociales.

El acompañamiento que se ha de realizar en estos casos puede requerir el soporte de algún profesional de psicología para ayudar a elaborar el proceso

de maduración de la joven al entorno de la maternidad y también asesorar a los profesionales que intervienen.

Se ha de prestar una especial atención en el proceso de derivación al hospital al final del embarazo para asegurar al máximo la continuidad de la asistencia, por esto es importante un trabajo multidisciplinar con los profesionales del hospital que van a atender a la adolescente en este último período.

SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO EN LA POBLACIÓN INMIGRADA

En general se han de aplicar las mismas recomendaciones que a cualquier otra mujer embarazada autóctona, pero en algunos aspectos es necesario adaptar el protocolo de atención al embarazo para así respetar la individualidad de cada embarazada, su contexto sociocultural y de las experiencias previas que haya vivido la mujer inmigrada en este caso. Es muy importante favorecer la comunicación con una actitud acogedora y esforzarse para mejorar el conocimiento mutuo.

Por esto en la atención al embarazo en la población procedente de otros contextos socioculturales, es necesario poner en marcha un proceso de aproximación mutua, es decir, hace falta que los profesionales observemos, escuchemos, preguntemos aquello que desconocemos de su cultura, es necesario evitar los estereotipos y garantizar el respeto, así como comprender diferentes puntos de vista sin juzgar; pero también hace falta dar una información adecuada para garantizar a la embarazada una asistencia de calidad y al mismo tiempo facilitarle la comprensión de nuestros códigos de conducta y también el funcionamiento de nuestro entorno sociosanitario para ayudarla en su progresiva integración a nuestro entorno.

Se pueden destacar algunas dificultades que se presentan a menudo en la aplicación del protocolo del seguimiento del embarazo:

- La mujer no recuerda la fecha de su última regla.
- Se retarda la concertación de la primera visita de control del embarazo más allá del primer trimestre.
- Se utiliza con frecuencia los servicios de urgencias hospitalarios, incluso como sistema de control del embarazo.

- No entienden el por qué se han de realizar pruebas complementarias complejas como pueden ser:
 - Serología del HIV.
 - Diagnóstico prenatal (cribaje, cariotipo).
 - Test de tolerancia a la glucosa, etc.
- No ven la necesidad del cumplimiento del calendario de visitas y pruebas complementarias si todo va bien.
- Es frecuente que no comprendan los mensajes y las recomendaciones que les hace el personal sanitario, y también es habitual el incumplimiento de pautas y tratamientos que se pautan a la embarazada.

Cuando esto sucede, los profesionales hemos de estar atentos a las circunstancias que pueden haber contribuido a la dificultad o al error, para así favorecer una información adecuada y mejorar el proceso educativo. Se han de evitar los estereotipos y considerar las posibilidades de respuesta de la mujer y las características culturales que a veces dificultan la adaptación a unas rutinas asistenciales poco habituales en su país de origen.

También hemos de considerar que muchas de estas mujeres a menudo viajan, ya sea para una estancia temporal en sus países de origen o bien en relación a su trabajo en el servicio doméstico en los períodos vacacionales. Esto puede ser motivo de que la mujer embarazada no acuda a la visita de control programada. Es importante preguntar habitualmente sobre las intenciones de viaje o desplazamientos y valorar la posibilidad de adaptar el protocolo y su calendario si es necesario.

Facilitar la comunicación y la comprensión

Actualmente estamos en un proceso de integración de la población inmigrada y de sensibilización y formación de los profesionales en habilidades y conocimientos para abordar esta nueva situación. En la práctica diaria, son evidentes las dificultades de comprensión, pero no solamente lingüística, también de aproximación cultural a la realidad de la mujer inmigrada embarazada, y en muchas ocasiones es muy útil la colaboración de la figura de la mediación intercultural para facilitar la comunicación entre la población inmigrada y los profesionales y contribuir a mejorar la comprensión de los mensajes, el acercamiento intercultural, las relaciones de confianza y el conocimiento mutuo.

En la práctica, no siempre se dispone de esta figura y se han de utilizar sistemas alternativos más accesibles como puede ser la de alguna compatriota de la embarazada que le pueda acompañar a las visitas de control del embarazo, algún familiar (en este caso se ha de poner como condición que no sea una niña o un niño), o bien utilizar otros servicios de la comunidad disponibles, entre ellos «Sanitat Respon», que nos facilitara el servicio de traducción inmediata por vía telefónica.

Conocer los aspectos específicos a considerar en la atención al embarazo en la mujer inmigrada

Los principales son:

- Los hábitos alimentarios de las mujeres en los países de origen y un posible deterioramiento de estos en el proceso de acomodación a nuestro entorno.
- Las creencias, practicas y rituales tradicionales que pueden tener una relación con la gestación y el nacimiento en los países de origen.
- La soledad en relación a las rupturas familiares desencadenadas por el proceso migratorio, en especial relacionadas con la lejanía a veces de la pareja o también de la madre y otras mujeres del entorno familiar. Durante el embarazo hay un riesgo de recidiva del duelo migratorio (síndrome de Ulises).
- El cumplimiento de prácticas religiosas como puede ser el ayuno del Ramadán.
- La edad en un contexto cultural diferente; el embarazo en franjas de edad muy jóvenes consideradas en nuestro contexto como adolescentes pero que pueden ser adecuadas en el contexto cultural del país de procedencia.
- Mutilación genital femenina en mujeres procedentes de culturas que las practican de forma tradicional, lo que puede representar algunos problemas fisiológicos con una especial atención al momento del parto.

Detección de algunas patologías prevalentes en los países de origen

Algunas patologías pueden ser más frecuentes en las mujeres inmigradas en relación a las prevalencias en sus países de origen, a sus hábitos alimentarios, a la precariedad socioeconómica y/o a conductas sexuales de riesgo de ellas o de sus parejas.

Entre éstas podemos destacar:

- Anemia: anemias ferropénicas por déficit nutricionales.
- Tuberculosis: más prevalente en los países de renta baja, hay que recordar que el embarazo es un episodio de mayor vulnerabilidad.
- Desnutrición por déficit alimentarios.
- Hemoglobinopatías, talasemias: patologías más prevalentes en algunas poblaciones de raza negra, de origen africano, asiático, indo-paquistaní.
- Co-sanguineidad: más frecuente en población de origen indo-pakistaní.
- Hipocalcemia: más frecuente en población de origen indo-pakistaní.
- Hepatitis B: principalmente en mujeres procedentes de China, África, Asia, India, Antiguos países del Este y América Latina.
- Hepatitis C: en embarazadas procedentes del Oriente Medio y del Norte de África, China, Asia, India, África Subsahariana, antiguos Países del Este.
- Infecciones de transmisión sexual (HIV, sífilis, papovavirus).
- Enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos, alimentos y agua (valorarlo en relación al tiempo transcurrido desde su llegada y los viajes recientes (enfermedad de Chagas en población de origen andino y Centroamérica, parasitosis en población de entorno rural, etc.).
- Mutilaciones genitales: África subsahariana (Gambia, Costa de Marfil, etc.).

Insistir en la educación sanitaria y la prevención durante el embarazo

Hay que considerar la dificultad de muchas mujeres inmigradas embarazadas para incorporarse a las ofertas de educación sanitaria maternal grupal, ya sea por su situación social, laboral o bien porque no tienen o no sienten la necesidad de esta actividad de características preventivas.

Será necesario elaborar nuevas estrategias para favorecer la posibilidad de alternativas educativas grupales adaptadas a las características y necesidades. Este tipo de actividades pueden ser de una gran eficacia para mejorar el conocimiento entre las gestantes y los profesionales y favorecer la aproximación mutua, la comunicación intercultural y también promover en la población inmigrada la utilización autónoma

y de forma adecuada de los dispositivos sanitarios en un clima de confianza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pincus T. Will racial and ethnic disparities in health be resolved primarily outside of standard medical care? *Ann Intern Med* 2004;**141**:224-5.
2. Jansa, JM, G de Olaya P. Salud e inmigración: nuevas realidades y nuevos retos. *Gac San* 2004;**18**:207-213.
3. Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. Annex.1, *Atenció a la diversitat en l'embaràs*. Generalitat de Catalunya (Pendent publicació).

Control del feto intraparto

V. Cararach, J. Bellart

INTRODUCCIÓN

El control del bienestar del feto intraparto es de capital importancia para asegurarnos que el parto, que sin duda es una situación de estrés para el feto, no produce situaciones de hipoxia fetal que puedan provocarle lesiones neurológicas al feto.

Se creía hace unos años que una parte importante de las parálisis cerebrales, de gran trascendencia clínica, social y económica, se producía durante el parto. Hoy sabemos que probablemente menos de un 10% según datos epidemiológicos (aunque algunos lo elevarían a alrededor de un 20%), se producen durante el parto y las restantes, en general, antes del mismo y un parte de ellas después. Aunque sólo sea un 10% ya es muy importante que estemos seguros de que son situaciones que no podemos evitar.

Por ello es muy importante saber cómo vigilar y detectar dichas situaciones.

En Medicina casi todo comienza con una buena historia clínica y aquí también que debería ser capaz de detectar la mayoría de situaciones de riesgo que no se produzcan de forma inesperada e imprevisible. Con la historia clínica y las exploraciones realizadas durante el embarazo ya podremos situar la gestación con o sin riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) durante el parto. Ya es conocido también que nunca se da *a priori* un riesgo 0 en Obstetricia ya que un 25% de situaciones de riesgo se producen sin factores previos.

Ello es importante dado que la vigilancia fetal, basada especialmente en la monitorización electrónica de la FCF en relación con las contracciones, tiene una

buena sensibilidad pero una muy deficiente especificidad. Por este motivo si multiplicamos las situaciones de falsos riesgos (situaciones que van a ser mucho más frecuentes en las gestaciones de bajo riesgo) llega un momento que el riesgo derivado de las falsas situaciones de RPBF puede ser superior al de no realizar dicha monitorización electrónica continua, a menos que dispongamos de un sistema seguro de discriminar los falsos positivos de los verdaderos. Por ello, por ejemplo antes del parto no se recomienda la monitorización sistemática en los embarazos de bajo riesgo hasta que la gestación no alcanza la semana 41. Lo mismo ocurre en los partos en gestantes de bajo riesgo, y así, por ejemplo, el RCOG, el ACOG y la SOGC, recomiendan con nivel A:

En mujeres sin factores de riesgo la recomendación para control del bienestar fetal intraparto es realizar auscultación fetal intermitente.

Pero, ¿qué entienden los autores del informe del RCOG por auscultación intermitente?

En la fase activa del parto la auscultación intermitente se debería realizar durante 1 minuto después de una contracción al menos:

- Cada 15 minutos en el P. de dilatación.
- Cada 5 minutos en el P. expulsivo.

Se aconseja pasar a monitorización continua si aparece algún riesgo nuevo o algún parámetro de la auscultación alterado.

Los estudios en que se basa la recomendación están realizados con estas condiciones. Si no se pueden cumplir, entonces es más segura la monitorización continua.

TABLA I PARÁMETROS PARA VALORACIÓN DE UN REGISTRO INTRAPARTO RESALTANDO LOS CAMBIOS RECIENTES

Parámetro	Normal (Reassuring)	Sospechoso* (Non reassuring)	Patológico (Abnormal)
• Línea de base	110-160	100-109 161-180	< 100 o > 180
• Variabilidad	≥ 5 latidos/min	< 5, por > 40 min y < 90 min	< 5, por > 90 min
• Aceleraciones	Presente	Su ausencia no tiene significado claro, si no hay otras alteraciones	
• Desaceleraciones precoces		Compatible con reflejo, no signo de patología	
• Desaceleraciones tardías		Compatible con hipoxia, provocada por cada contracción	
• Desaceleraciones variables		Significado incierto	
• Desaceleraciones variables atípicas**			Patológico
• Desaceleración prolongada		1-3 min	> 3 min
• Patrón sinusoidal			> 10 min

*2 o más parámetros en zona sospechosa = Patológico. **Recuperación tardía, sin aceleraciones al principio o al final. Algunos autores incluyen >60 seg o ≥ 60 latidos/min (The Use of Electronic fetal Monitoring, RCOG 2001).

Ésta también debe realizarse de forma sistemática en casos de

- Gestaciones de riesgo de insuficiencia placentaria aguda o crónica (en este embarazo o en anteriores).
- Cuando aparece cualquier situación de RPBF en la evolución del parto.
- Cuando se utilice oxitocina para estimular o bien para inducir un parto.

INTERPRETACIÓN DE UN REGISTRO DE FCF Y DU

No vamos a repetir aquí lo que estamos seguros que todos conocemos, pero también sabemos que no siempre es fácil interpretar adecuadamente un registro de FCF y que los trabajos realizados para comprobar la fiabilidad de las lecturas interpersonal e incluso intrapersonas son elevadas. Aún más si van cambiando algunos de los parámetros que considerábamos fijos. Permítanme un repaso actualizado en la tabla I.

RECOMENDACIONES ADICIONALES CUANDO SE UTILIZA LA MONITORIZACIÓN

- Dado que con frecuencia hay situaciones de «sospecha», cuando se utiliza y no se quieren hacer in-

tervenciones innecesarias con su gasto pero sobre todo con su riesgo correspondiente, es preciso disponer de POSIBILIDAD DE DETERMINACIÓN DE EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE (Recomendación nivel A).

- Estará indicada la microtoma en alteraciones de la FCF, calificadas de SOSPECHOSAS, siempre que sea técnicamente posible y no esté contraindicada (Nivel de recomendación A).
- CONTRAINDICACIONES: infecciones maternas (HIV, hepatitis, herpes, etc.), defectos de coagulación fetal, prematuridad (< 34 semanas) (Nivel de recomendación B).

ESTUDIO DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La determinación del pH intraparto y en vasos umbilicales es actualmente el «Gold standard» o el método más fiable de comprobar el bienestar fetal intraparto ya que el feto es asequible a microtoma en la mayor parte del parto.

El primer estudio del pH intraparto y en vasos umbilicales se debe a Saling, que intentaba un método de medir la PO₂ a través de un micrométodo después de provocar una gota en la calota fetal y aspirarla con una pipeta, aunque comprobó que los datos del pH eran más predictivos del estado fetal. En efecto los gases

TABLA II CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE pH

Valor del pH	Calificación
$\geq 7,25$	Normal
7,21-7,24	Prepatológico
$\leq 7,20$	Patológico

El valor del pH debe ser interpretado según la evolución de sus valores, del estado del parto y de la situación clínica de la madre y del feto.

son mucho más volátiles y tienen grandes variaciones de un momento a otro y especialmente en contacto con el aire, mientras que el pH tiene manera de suavizar estas variaciones a través del sistema tampón de la sangre hasta que se satura y esto también es muy importante, ya que la acidosis respiratoria por acúmulo de CO₂ es muy fácil de eliminar ya sea a través de la placenta o respirando el feto cuando nace, mientras la acidosis metabólica que tiene lugar por los subproductos (ácidos láctico y pirúvico) del metabolismo anaerobio, al quedar detenido a la mitad el ciclo de Krebs, es mucho más difícil de corregir tanto por la placenta como por el RN.

En realidad muchos de los estudios en los que parece demostrarse que la monitorización no es capaz de mejorar los resultados están hechos con monitorización sin la posibilidad de acceso al estudio del pH fetal. De ahí el desprestigio de la monitorización y el gran aumento de intervenciones, cesáreas o no cuando se utiliza sola, y la citada recomendación con nivel de evidencia A:

- Los servicios que utilicen registro de FCF y DU deben tener rápido acceso a determinación de pH.
- Cuando se indica la finalización del parto por algún patrón patológico de FCF se debe realizar una determinación de pH a menos que haya dificultades técnicas o contraindicaciones a la misma.

Recordemos aquí que los informes de las sociedades obstétricas y ginecológicas de lengua inglesa (del Reino Unido, EE.UU., Canadá y Australia) llegaron al acuerdo que para achacar a un parto un caso de parálisis cerebral era necesario un pH $\leq 7,00$, un EB de -12 y alteraciones neurológicas neonatales compatibles con una encefalopatía hipóxico-isquémica.

Ello es así porque el feto tiene posibilidades de defenderse de los cuadros de hipoxia leve, moderada o aguda por breves instantes por medio de la centralización de la circulación protegiendo los órganos más importantes, pero debemos saber que por debajo de las cifras de normalidad el feto debe defenderse de la agresión hipóxica y deberíamos esforzarnos para evitar estas situaciones. Es cierto que hay margen de maniobra pero cuanto más bajo es el pH mayor dificultad hay en la recuperación, ya que las mitocondrias (sede del metabolismo celular) empiezan a funcionar peor y por el efecto Bohr la hemoglobina se satura mucho peor y transporta menos O₂.

NUEVOS MÉTODOS PARA MEJORAR LA ESPECIFICIDAD EN EL ESTUDIO DEL BIENESTAR FETAL

A pesar de lo dicho anteriormente, la determinación de pH no puede realizarse siempre (hay contraindicaciones y dificultades técnicas que ya hemos comentado), y especialmente no puede realizarse de forma continuada. Aunque normalmente es poco frecuente, no es extraordinario que un parto con alteraciones de FCF y con repetidos pH normales en un momento dado aparezca un pH por debajo de 7,10 o incluso de 7,00 sin que el registro sea significativamente distinto, a pesar de que en algunos casos sí que se puede detectar una interpretación equivocada y que debemos aceptar que dicha interpretación no siempre es fácil.

Por ello se ha intentado en estos últimos tiempos alguna estrategia para obtener un diagnóstico mejor de la situación y ha sido a través de dos métodos: la pulsioximetría y el análisis automático del EGF fetal (STAN), añadidos al RCTG.

Pulsioximetría

La pulsioximetría es la forma habitual de medir las concentraciones de O₂ tanto en el adulto como en el RN de forma automática, con un aparato que mide la diferencia de absorción de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina medidas en dos longitudes de onda en el espectro rojo e infrarrojo en sístole y en diástole. En el adulto y en el RN se realiza por transmisión, y en el feto por dificultades en la colocación del sensor por reflectancia a través de una especie de pala que se aplica entre la cara, idealmente en la mejilla, y el

TABLA III PULSIOXIMETRÍA: ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS

Alshimini y cols. (1997): 54 pacientes con RCTG sospechoso, CIR, meconio

SpO₂ < 30 durante 30 minutos

VPP 40%

de pH < 7,13 en AU

VPN 90%

Goffinet y cols. (1997): 174 pacientes con RCTG sospechoso

SpO₂ < 30 durante 30 minutos

VPP 43%

de pH < 7,15 en calota

VPN 87%

VPP 43%

de pH < 7,15 en AU

VPN 88%

TABLA IV PULSIOXIMETRÍA: ESTUDIOS RANDOMIZADOS. GARITE Y COLS. (1999): 1.010 PACIENTES

	Resultados		p
	G. control N = 502	G. estudio N = 508	
Eutócico	255 (51%)	241 (47%)	
Cesárea	130 (26%)	147 (29%)	
Cesárea por RPBF	51 (10%)	23 (5%)	0,001*
Cesárea por distocia	43 (9%)	94 (19%)	0,001*
APGAR 1' < 4	29	26	
APGAR 5' < 7	19	8	p < 0,5*
Ingreso en UCI NN	74	92	

ESTUDIO COMPUTARIZADO DEL ECG FETAL INTRAPARTO (STAN)

canal óseo. A partir de unos 3 cm si se coloca adecuadamente permite una información continuada de la saturación de O₂, aunque en algunos casos se pierde el contacto cuando la madre se mueve o simplemente cambia de posición. En la década de los 90 diversos estudios llegaron a la conclusión de que el límite de saturación por debajo del cual la situación era peligrosa para el feto era 30%, con una buena sensibilidad y especificidad en relación al pH fetal.

Sin embargo, los resultados clínicos no siempre han acompañado, de forma que Garite en el año 2000 publicó en el AJOG un estudio prospectivo y randomizado sobre el uso de la pulsioximetría en casos de alteraciones del registro de FCF en los que, como se puede ver en las tablas siguientes, se obtiene una mejor especificidad en cuanto a las indicaciones de cesáreas por RPBF, pero se compensa por un mayor número de cesáreas por distocia que nadie se acaba de explicar, pero sobre todo no se logra mejorar ninguno de los parámetros neonatales, que era el objetivo del estudio y lo que permitiría recomendar su uso.

Con lo que según este estudio, la pulsioximetría puede ayudar a realizar un diagnóstico más exacto de los casos de hipoxia, pero aunque la FDA ha autorizado su uso, el ACOG no puede recomendar su uso habitual para no aumentar los costes sin que se haya demostrado que es capaz de mejorar los resultados perinatales (ACOG Committee Opinion 258, 2001). Lo mismo concluye la Cochrane Systematic Review en el 2004.

Son conocidas las alteraciones del ECG en el adulto cuando hay una isquemia/hipoxia miocárdica, que se manifiestan por una elevación de la onda T y unos cambios en el segmento S-T del ECG. Hace 20 años que un grupo de investigadores ingleses y suecos (Green, Dawes, Rosen, etc.) iniciaron estudios en animales de experimentación para ver si en el feto también se producían y, en efecto, comprobaron que en los fetos de animales aparecían los mismos cambios. Hace 12 años se publicó por parte de Westgate el primer estudio clínico con datos prometedores, y el año 2001 el conocido estudio de AMER-Wahlin y cols. en el Lancet, en el que se demostraba en un estudio clínico, prospectivo y randomizado, que su aplicación junto a la aplicación de una guía clínica basada en su datos era capaz, incluso con menor número de tomas de pH intraparto (que el equipo podía utilizar cuando creyera conveniente), de disminuir la acidosis neonatal (pH < 7,05 y EB ≤ 12) de forma significativa, disminuyendo el número de intervenciones por RPBF también de forma significativa y de forma no significativa el número total de intervenciones. Además disminuyeron los casos en los que el equipo creyó conveniente utilizar análisis de pH intraparto, y disminuyeron también de forma significativa los casos con afectación neurológica neonatal.

Ello, además, en Suecia, donde los partos son conducidos de forma mayoritaria por comadronas, aunque con el soporte del obstetra en cuanto lo consideran necesario, queriendo decir con ello que su aplicación no resulta complicada como si hiciera falta interpretar los

TABLA V CTG PLUS STAN OF FCG FOR INTRAPARTUM FETAL MONITORING: «A SWEDISH RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL» (AMER-WAHLIN ET AL, THE LANCET, AUGUST 2001)

	<i>Interventions and Neonatal Acidosis</i>		<i>RR</i>	<i>p</i>
	<i>CTG</i> (<i>n= 2.447</i>)	<i>CTG+STAN</i> (<i>n= 2.519</i>)		
Acidosis AU (pH < 7.05, EB > -12)	31 (2%)	15 (0,7%)	0,47 (0,25-0,86)	0,02*
Interventions by NRFS	227 (9%)	193 (8%)	0,83 (0,69-0,99)	0,047*
CS	97 (4,0%)	87 (3,4%)	0,87 (0,65-1,16)	0,38
VO or Forceps	130 (5%)	106 (4%)	0,79 (0,62-1,02)	0,08
Interventions for other indic.	273 (11%)	261 (10%)	0,93 (0,79-1,09)	0,39
CS	125 (5%)	123 (5%)	0,96 (0,75-1,22)	0,76
VO or Forceps	148 (6%)	138 (6%)	0,91 (0,72-1,13)	0,29

ECG fetales. En efecto, el *software* del aparato inscribe los canales de FCF igual que los otros monitores, y además debajo hay otro canal que cuando se realiza la lectura de la FCF por el ECG (ya que el aparato también funciona con US al igual que los otros monitores, si se desea o sea con colocar electrodo), inscribe en él el resultado de la elevaciones de la onda T en forma de «x» sucesivas en una escala con el resultado del cociente T/QRS, y en cuanto aparecen ondas bifásicas en el ECG fetal lo inscribe con los números 1, 2 o 3 según la gravedad de la afectación de este segmento. Por tanto, la información proporcionada es continua a partir de los 20 min de lectura del ECG fetal, que es el tiempo que la máquina necesita según los estudios para detectar la normalidad en este caso determinado y detectar cuándo se producen cambios, ya que el sistema lo que mide son los cambios en la relación (cociente) Q/QRS, y la aparición de ondas bifásicas en el segmento S-T. De todas formas el aparato tiene unas limitaciones, de las que se informa muy bien al vender el aparato ya que se proporciona un sistema de información y el acceso a un curso de información sobre el mismo para que no se haga un mal uso de él: las limitaciones a parte de los mencionados 20 min necesarios para estabilizar la información y poder identificar los cambios, son derivadas de que lo que mide son los «cambios» en las ondas citadas y precisamente hay algunas circunstancias graves en que estos no se producen. Ello ocurre cuando el feto tiene ya agotadas las posibilidades de cambio tanto en la onda T como en el segmento S-T: cuando el feto está en fase preterminal ya no puede cambiar más (aunque afortunadamente en

estos casos el RCTG ya presenta cambios típicos) y también en casos de CIR con adaptación a una hipoxia crónica, o en caso de fiebre. Tampoco es seguro que se produzcan cambios en caso de fetos prematuros, por lo que mientras no se concluyan estudios que lo avalen no es segura su aplicación en estos casos.

Por todo ello y a diferencia de la pulsioximetría, aunque hagan falta más estudios se considera (*Cochrane Systematic Review*, 2003) que hay datos suficientes para recomendar su uso para mejorar los resultados fetales y neonatales al haberse comprobado que su uso es capaz de mejorarlos.

PUNTOS SIN DISCUSIÓN

- En mujeres sin factores de riesgo la recomendación para control del bienestar fetal intraparto es realizar auscultación fetal intermitente.
- En la fase activa del parto la auscultación intermitente se debería realizar durante 1 minuto después de una contracción al menos:
 - Cada 15 minutos en el P. de dilatación.
 - Cada 5 minutos en el P. expulsivo.
- Se debe pasar a monitorización continua:
 - Si no se cumplen estas condiciones.
 - Si aparecen alteraciones de la FCF o existe algún factor de riesgo.
 - Cuando se utilice oxitocina para estimular o bien para inducir un parto.
- Los servicios que utilicen monitorización continua de FCF y DU deben tener rápido acceso a determinación de pH.

- Cuando se indica la finalización del parto por algún patrón patológico de FCF se debe realizar una determinación de pH a menos que haya dificultades técnicas o contraindicaciones a la misma.

PUNTOS CONTROVERTIDOS

- La pulsioximetría y el STAN son técnicas complementarias que permiten eliminar parte de los falsos positivos de la monitorización continua y dan información continuada del estado fetal.
- Sin embargo, hasta el momento sólo el análisis cardiotocográfico automático (STAN) ha sido validado en la práctica clínica obteniéndose mejoras en los resultados perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1977;**176**: 957-959.
2. Low JA, Lindsay BG, Derrick EF. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1977;**177**:1391-94.
3. Nelson KB, Grether JK. Potencialmente asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:507-513.
4. FIGO Guidelines for the use of fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet* 1987;**25**:724-730.
5. Saling E. *El niño desde el punto de vista obstétrico*. Edit. Científico-Médica. Barcelona 1971.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Use of Electronic Fetal Monitoring*. Evidence-based Clinical Guideline Number 8. RCOG Press. London 2001.
7. Greene KR, Dawes GS, Lilja H, Rosen KG. Changes in ST waveform of fetal limb electrocardiogram with hypoxemia. 1982;**144**:950-958.
8. Westgate J, Gunn AJ, Gunn TR. Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;**106**:774-782.
9. Westgate J, Harris M, Curnow JSH, Greene KR. Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring: 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993;**169**: 1151-1160.
10. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996;**334**:613-618.
11. Garite TJ, Dildy GA, McNamara H, Nageotte MP, Boehm FH, Dellinger EH, Knuppel RA, Porreco RP et al. A multicenter controlled trial of fetal pulsioximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**183**:1049-1058.
12. Amer-Wahlin I, Hellsten C, Noren H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I et al. Intrapartum fetal monitoring: cardiotocography versus cardiotocography plus ST analysis of the fetal ECG: a Swedish randomized controlled trial. *Lancet* 2001;**358**:534-538.
13. Low JA, Pickersgill H, Killen H, Derrick EJ. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**:724-730.
14. Neilson JP. *Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour*. Cochrane Database Syst. Review, 2003 Issue 2.
15. *ACOG Committee Opinion*. Number 258, 2001 Fetal pulsioximetry.
16. East CE, Chan FY, Colditz PB. *Fetal pulsioximetry for fetal assessment in labour*. Cochrane Database Systematic Reviews 2004, Issue 4.
17. Alshimmiri M, Baking AD, Gagnon R, Natale R, Richardson BS et al. Prediction of umbilical artery base excess by intrapartum fetal saturation monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:775-779.
18. Goffinet F, Langer B, Carbonne B, Audibert F, Tardif D, Berkane D, Le Goueff F, Laville M, Maillard F. Clinical importance of pulsioximetry I: Methodological evaluation. A multicenter study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;**28**:31-40
19. Stiller R, von Merring R, Koningt V, Huch A, Huch R. How well does the reflectance pulsioximetry reflect intrapartum fetal acidosis? *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**:1351-1357.

Tratamiento del sufrimiento fetal

L. Cabero

Hoy día se acepta como definición de sufrimiento fetal aquella que reconoce como tal la situación permanente o transitoria, de etiologías diversas, que se caracteriza por hipoxia, hipercapnia y, consecuentemente, acidosis y otras anomalías de la homeostasis y del intercambio gaseoso materno-fetal a nivel placentario. Cada una de esas alteraciones desencadenan en el feto una serie de mecanismos compensadores que intentan evitar o paliar, en una medida no conocida, los efectos indeseables de la situación. Son estos mecanismos de compensación, o bien los efectos indeseables provocados, los que configuran el marco clínico que muestra el feto ante la situación descrita. De ahí la trascendental importancia de conocer, tan bien como sea posible, los mecanismos fisiopatológicos involucrados con el fin de estar en condiciones de detectar, a través de la metodología adecuada, lo más precoz y concisamente, la condición estresante fetal, e intentar, en la medida de lo posible, una terapia adecuada.

La situación estresante puede tener diversos orígenes, todos ellos con un común denominador: hipoxia, hipercapnia, acidosis. Es evidente que ciertos condicionamientos perfectamente observables y conocidos son origen de esas anomalías (desprendimiento de placenta); sin embargo, en no pocas ocasiones, la etiología del sufrimiento fetal permanece desconocida a pesar de un exhaustivo estudio, lo que sugiere que en alguna parcela de la cadena del transporte del O₂ y del CO₂ existe la posibilidad de ser interferida de manera totalmente asintomática.

Es un hecho también que la situación de sufrimiento, tal como decíamos en su enunciado, puede ser tran-

sitoria, lo que explica la ausencia, en algunos casos, de los hallazgos presuntamente imputables a las lesiones provocadas en el feto (sobre todo a nivel cerebral) por la hipoxia, hipercapnia y acidosis. Ello no implica que, aun siendo el sufrimiento fetal transitorio, no pueda provocar anomalías permanentes en el feto, detectables ya en el período perinatal o incluso más tarde, en la primera infancia o en la época escolar del hijo.

Los modernos métodos de control fetal (monitorización de la FCF y determinación del equilibrio acidobásico fetal) proporcionan una información directa o indirecta del grado de bienestar fetal; no obstante, no se ha llegado a establecer de manera completa la relación directa y cuantitativa entre grado de acidosis fetal y lesión neurológica. Los métodos de control están diseñados para que detecten de la manera más adecuada una alteración en la homeostasis fetal: la hipoxia y la acidosis. La detección de un progresivo deterioro de las reservas fetales permite llegar a la conclusión lógica de que la finalización del parto es el mejor camino para restablecer, por un lado, el adecuado suministro del oxígeno (en el neonato) y, por otro, obviar las consecuencias de la acidosis. Paradójicamente, esto determina la asociación de dos situaciones lesivas para el feto: la hipoxia y la actuación obstétrica, que no rara vez se realiza bajo condiciones desfavorables. De ahí que nuestros esfuerzos vayan dirigidos a la búsqueda de una vía que proporcione una mejora de la condición fetal, antes de su extracción.

Las condiciones que provocan un sufrimiento fetal no son uniformes ni en el origen, ni en el carácter,

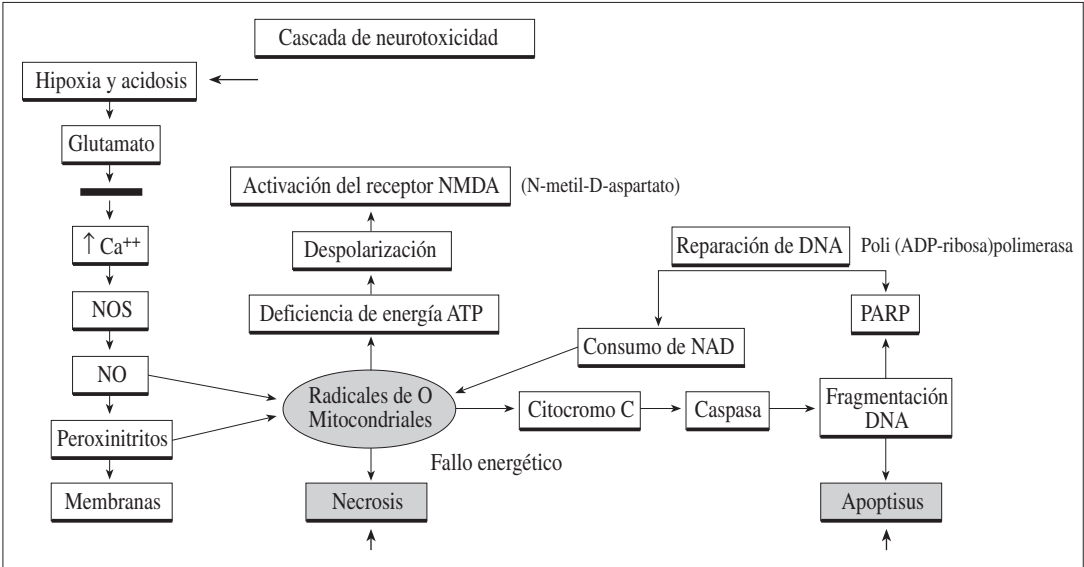


Figura 1.

ni en la intensidad, ni en la duración, lo que motiva que cada caso deba ser considerado de manera independiente. Sin embargo, la existencia de un común denominador fisiopatológico (la reducción de los intercambios fetomaternos) estimuló la investigación para aplicar medidas generales en todos los casos de sufrimiento fetal, pretendiendo con ello disminuir el daño provocado por el sufrimiento fetal y restringir los casos de conducta urgente (cesárea o parto operatorio vaginal) a los estrictamente apropiados. Tres grandes pasos deben seguirse después del diagnóstico bioquímico fetal: en primer lugar debe diagnosticarse la existencia de un posible factor etiológico (compresión funicular, hiperdinamia, desprendimiento de placenta, etc.). En segundo e inmediato lugar, establecer la terapia adecuada a tenor del diagnóstico realizado y, por último, si no se ha identificado la causa, intentar aumentar los intercambios materno-fetales con más o menos fortuna, a través de las varias posibilidades que a continuación estudiamos. Últimamente, con el conocimiento más profundo de determinados aspectos relacionados con la lesión hipóxica, se han intentado introducir ciertas medidas adicionales como la administración de magnesio a bajas dosis, sobre todo en los casos de niños de bajo peso y prematuros. Sin embargo, los resultados son muy controvertidos.

De todas maneras debemos mencionar que las lesiones graves (grado 3-4) son poco frecuentes (2-4 por 1.000) en nuestras latitudes, si bien en países en desarrollo es muy superior (pero no hay datos fiables). En los casos graves hay una alta mortalidad (50%), y es la causante de la mitad de las muertes en el primer mes de vida, así como es la responsable de graves lesiones residuales (retraso mental, epilepsia, parálisis cerebral, etc.). Ha de mencionarse, además, que no hay ni predilección de raza ni de sexo.

Se sabe que a nivel cerebral, existen una serie de zonas más sensibles que otras a la hipoxia⁽¹⁾. Éstas son: el tálamo, el putamen, la zona del córtex cerebral perirrolándico y la zona del vástago cerebral. Esta susceptibilidad parece estar relacionada con:

- Receptores de excitadores (glutamato).
- Capacidad de las bombas de captación de neurotransmisores.
- Capacidad de «encenderse» de manera repetida.
- Mucho menos del patrón de vascularización o de distribución del flujo cerebral.

Hay una serie de aspectos importantes que debemos tener presente cuando se habla de lesión hipóxico-isquémica:

- Se requiere isquemia sobre la hipoxia para que haya lesión.

miento paliativo del sufrimiento fetal las estrategias que se analizarán a continuación; sin embargo, se ha de postular que muy pocas de ellas han demostrado su real beneficio, y lo único que han hecho ha sido demostrar un incremento de la tasa de recién nacidos con test de Apgar y pH en vasos umbilicales, mejores. Lo que se desconoce es si realmente han evitado o mejorado una eventual lesión. Analicemos cada una de ellas:

POSICIÓN MATERNA

Hacia el final del embarazo, la compresión de los vasos pélvicos es un hecho relativamente frecuente cuando la madre adopta la posición de decúbito supino, aunque en pocas pacientes se desarrolla hipotensión con disminución del retorno venoso y disminución del gasto cardíaco. Al colocar a la madre en posición de decúbito lateral, la compresión cede y se restablece la normalidad, constituyendo esta simple acción una de las formas más rápidas y efectivas de tratar el episodio anóxico en este tipo de anomalías. Durante el curso del parto ha podido observarse que, en posición supina, la dinámica uterina presenta con mayor frecuencia anomalías en el sentido de la polistolia y/o hipertonia que, junto con la posibilidad de producir una hipotensión supina hace que la incidencia de sufrimiento fetal sea superior. Téngase presente que cuando es necesario colocar a la madre en decúbito supino de manera inevitable (p. ej., para cesárea), es necesario girar a la madre ligeramente hacia la izquierda (unos 10-15°), de manera que la masa uterina se desplaza y no comprime los vasos, obviando, por lo tanto, esa importante eventualidad, sobre todo porque en muchas ocasiones la intervención se realiza para solucionar un problema de sufrimiento fetal.

ADMINISTRACIÓN DE O₂

Al revisar las causas de sufrimiento fetal, se puso de manifiesto que existían dos grandes grupos que resaltaban por su frecuencia: las distocias dinámicas y las anomalías del transporte (desprendimientos placentarios, prolapsos y circulares de cordón, etc.). Cuando se estudian estas anomalías desde el punto de vista fisiopatológico, es difícil comprender el papel del aumento de los niveles de PO₂ maternos, teniendo bien presente que, por la genuina curva de disociación de la

hemoglobina materna, es menor la capacidad de cesión que la que sería de esperar. Por lo tanto, desde el punto de vista fisiopatológico, no se comprende bien la eventual mejora del estado fetal al administrar O₂ a la madre, y de ahí su poca utilidad. No hay duda alguna de que, en ciertas circunstancias concretas o en determinadas situaciones de hipoxia crónica relativa, tanto materna como fetal, quizás la administración de O₂ tenga su importancia, pero, hoy por hoy, debemos concluir que no puede aceptarse como medida universal y eficaz para la terapia del sufrimiento fetal intraparto.

ADMINISTRACIÓN DE ÁLCALIS

Se han realizado diversos intentos para conseguir mejorar la condición acidótica fetal mediante la administración de sustancias alcalinas a la madre. De hecho, cuando el feto está en acidosis, como resultado de la acidosis materna, la corrección mediante las sustancias tampón mejora el equilibrio ácido-básico fetal. Ahora bien, cuando la acidosis es debida a anomalías en el intercambio gaseoso placentario, es muy poco probable que los iones de bicarbonato puedan ser transferidos, a través de la placenta, hacia el feto en las cantidades necesarias para serle efectivas, sobre todo teniendo en cuenta que el transporte de iones bicarbonato es relativamente lento en condiciones normales.

ADMINISTRACIÓN DE GLUCOSA

Aunque el feto esté en acidosis, la glucosa continúa siendo la sustancia energética por excelencia, a pesar del bajo contenido de oxígeno. En estas circunstancias, una acidosis grave debido a una acumulación de ácido láctico es, probablemente, la causa que limita el desdoblamiento de los carbohidratos—más que el mismo déficit de sustratos— debido a que la glucólisis parece inhibirse cuando el pH cae por debajo de 6,9, incluso aunque los depósitos de carbohidratos no estén agotados. Al aumentar el nivel de glucosa materna mediante la administración de glucosa, el gradiente feto-materno aumenta. De todas maneras, el aumento de glucosa en el compartimiento fetal está limitado por la capacidad de transferencia de glucosa a nivel de la placenta, hecho que, además, depende de la capacidad de aporte de energía. Los intentos destinados a modificar el equilibrio ácido-básico o bien el registro de la FCF mediante la administración de

glucosa a la madre han sido infructuosos, máxime cuando el feto está en situación de sufrimiento. La glucosa, en realidad, tiene un papel preponderante para evitar las alteraciones metabólicas debidas al ayuno en las pacientes en curso de parto (acidosis y cetosis), pero poca cosa más.

AMNIOINFUSIÓN

La amnioinfusión con sustancias salinas se ha propuesto para evitar la presencia de desaceleraciones variables⁽²⁾, secundarias a la compresión del cordón en los casos de oligoamnios, y prevenir el síndrome de aspiración meconial⁽³⁾. La aspiración meconial es una de las causas que más gravan la morbimortalidad neonatal. La mortalidad neonatal en estos casos puede llegar a ser del 25%. La aspiración puede ocurrir no tan sólo durante el parto sino incluso antes del inicio del mismo. Con la amnioinfusión, en el estudio de Miyazaki⁽²⁾ se pudo observar una disminución del 51% de las desaceleraciones variables, en contra del 4% del grupo control. En el estudio de Wenstrom y Pearson⁽³⁾ se observó una disminución de casos con meconio en tráquea en el momento del nacimiento. Hoy día existe abundante literatura que reafirma estos resultados, y la base Cochrane acepta esta metodología para disminuir tanto la incidencia como la gravedad de la aspiración meconial.

ADMINISTRACIÓN DE SULFATO DE MAGNESIO

Han aparecido en la literatura algunos datos sobre la posible utilización del SO_4Mg a altas dosis como útero-inhibidores en los casos de sufrimiento fetal intraparto, con resultados discutibles. Se conocen sus efectos útero-inhibidores, pero es necesario tener presente que su acción es inconstante así como no tan eficaz como para anular la dinámica uterina que aparece durante el parto. Por lo tanto, hoy día no hay la suficiente base, a falta de estudios prospectivos, que avalen la sugerencia de su utilización como terapéutica del sufrimiento fetal intraparto.

ADMINISTRACIÓN DE BETAMIMÉTICOS

Actualmente constituye la forma más eficaz y no agresiva de tratar un alto porcentaje de casos de su-

frimiento fetal intraparto. Los fármacos betamiméticos actúan sobre todos aquellos órganos y sistemas que poseen inervación simpática. Pero nos centraremos en el apartado correspondiente a los efectos metabólicos y sobre el útero.

Estudiando los efectos que tenían los fármacos betamiméticos sobre la dinámica uterina, se observó circunstancialmente que en aquellos casos de acidosis fetal intraparto, no asociada a acidosis materna, había un incremento del pH capilar fetal después de la administración del fármaco, y una vez conseguida la inhibición uterina. En orden a confirmar esta hipótesis, se realizó un estudio controlado con ritodrina, cuyos resultados fueron francamente alentadores. Dicho estudio controlado incluía a pacientes con acidosis fetal leve en el período de dilatación, en ausencia de acidosis o alcalosis materna. En 21 casos se administró una perfusión de ritodrina a dosis uteroinhibidoras frente a 20 casos control a los que no se administró fármaco alguno. Los grupos eran comparables antes del tratamiento en cuanto a pH materno y pH, PCO_2 y BE fetales. Se tomaron muestras de calota fetal al final de la perfusión, de los vasos umbilicales en el momento del nacimiento y del talón del recién nacido a los 10 min de vida. Los resultados obtenidos demostraron que la perfusión de ritodrina determinaba un incremento del pH capilar fetal, mientras que en el grupo control el pH continuó descendiendo, como era de esperar, en una evolución lógica de esta circunstancia patológica. Las diferencias entre ambos grupos fueron altamente significativas ($p < 0,001$)⁽⁴⁾.

También se encontró la misma significación para las diferencias entre las muestras de los dos grupos en cuanto a vasos umbilicales y en talón a los 10 min de vida. Asimismo, se obtuvo igual resultado para los valores de exceso de bases. En relación a los valores de PCO_2 , tan sólo eran significativas las diferencias en las muestras tomadas al final de la perfusión ($p < 0,05$). Esta circunstancia puede explicarse por la amplia variación existente entre los resultados, debida a que en los casos de acidosis respiratoria la PCO_2 disminuía y en los casos de acidosis metabólica aumentaba. Dentro de este grupo controlado de pacientes, se incluían casos en los que el sufrimiento fetal no se podía atribuir a una alteración de la dinámica uterina, y no obstante mejoraban. Por esta razón, se estableció un esquema básico de tratamiento al que serían sometidos todos los casos de sufrimiento fetal, tal como se mos-

tró en el capítulo anterior. En este esquema se mantiene la administración del fármaco betamimético durante 15 min, tiempo inferior al que habitualmente se requiere para la extracción quirúrgica fetal rápida; con ello se trata de evitar cualquier demora en la determinación del parto en los casos de fracaso del tratamiento. El aumento del valor del pH fetal que se requiere para considerar un éxito el tratamiento debe ser igual o superior a 0,05 U de pH, cifra que corresponde al doble de desviación estándar del posible error de método. La dosis de fármaco betamimético administrada es variable hasta alcanzar la uteroinhibición, debido a que se puede partir de situaciones obstétricas diferentes, aunque generalmente se utilizan las dosis de 250 mg/min para la ritodrine y de 15 mg/min para la orciprenalina. Durante la administración, la madre debe estar en decúbito lateral para evitar los efectos cardiovasculares (hipotensión supina)⁽⁵⁾.

En los casos de fracaso terapéutico, el feto se extraerá inmediatamente por la vía y método más adecuado en función de las condiciones obstétricas del momento, sometiendo al recién nacido a la reanimación pertinente y estando seguros de que ese recién nacido no ha tardado más de lo estrictamente necesario en poder ser atendido fuera del claustro materno. En caso de éxito del tratamiento (incremento del pH más de 0,05 U de pH), se presenta una doble disyuntiva. Cuando existe una indicación obstétrica (probable desproporción, mal posición fetal, etc.), puede extraerse el feto (sin apremio de la situación hipóxica) o bien dejar evolucionar el parto hasta su final, tras suspender la perfusión del betamimético, practicando una cuidadosa y seriada monitorización bioquímica; existen algunos datos sobre la falta de fiabilidad de la FCF postratamiento que deben ser estudiados. En caso de éxito, pero sin que el pH posterior el tratamiento llegue a 7,20, o sea, en aquellos que tras 15 min el feto, si bien mejora todavía persiste en situación de acidosis, el tratamiento se continuará 15 min más y se repetirá la determinación posteriormente. Se podría argumentar que el incremento del pH después del tratamiento es sólo consecuencia del cuero cabellado fetal, inducidos por el efecto que tiene el fármaco sobre el sistema cardiocirculatorio. Existen pruebas de que el incremento en el valor del pH y la mejoría del estado fetal se mantienen hasta después del parto. La mejoría del pH refleja, pues, una mejora real del estado fetal.

Cuando se consideró la evaluación clínica del recién nacido, existieron claras diferencias entre el test de Apgar de los grupos de éxito y no éxito de la terapia betamimética. En el grupo de éxito, a los 10 min, todos los recién nacidos estaban vigorosos, resultando que la distribución porcentual del test era prácticamente igual a la observada en el grupo de niños que no presentaron distrés fetal intraparto. Contrariamente, en el grupo tratado y no recuperado un 6,7% de los casos estaban moderada o entensamente deprimidos 10 min después del tratamiento. Los éxitos obtenidos en bastantes casos de acidosis fetal, cuya causa era una supuesta insuficiencia placentaria, plantean la cuestión de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos betamiméticos en la solución del sufrimiento fetal intraparto, y que no solamente vendría dada por la inhibición de la dinámica uterina. Los éxitos obtenidos en bastantes casos de acidosis fetal, cuya causa no estaba directamente relacionada con una anomalía de la dinámica uterina, plantea la cuestión de diferentes mecanismos de acción de los fármacos betamiméticos en el tratamiento del sufrimiento fetal intraparto, mecanismos que estarían en función de las propias acciones de los betamiméticos⁽⁵⁾.

Últimamente, los betamiméticos han sido relacionados con una significativa disminución del riesgo de hemorragia periventricular grado III-IV en fetos de muy bajo peso⁽⁶⁾, y además, parecen afectar el flujo placentario y cerebral, aumentando el índice de pulsatilidad en la arteria cerebral media y disminuyéndolo en la arteria umbilical, factores todos ellos muy positivos en el feto pretérmino⁽⁷⁾.

Los posibles efectos de los betamiméticos a nivel placentario deben ser tenidos en cuenta con el fin de comprender en su conjunto el efecto de la terapia betamimética. Nuestro grupo pudo apreciar una importante y significativa dilatación de los capilares de la vellosidad corial en la placenta a término, tras la administración a la madre de una solución de ritodrine durante 15 min, al compararlo con el grupo control que recibió sólo una solución salina durante el mismo espacio de tiempo. Esta dilatación sugiere un aumento de la circulación placentaria y lógicamente un aumento de los intercambios. Tal como hemos visto, los fármacos betamiméticos tienen muchos efectos biológicos, además del efecto relajador del útero, que pueden contribuir al éxito del tratamiento de la acidosis fetal intraparto. En consecuencia, y sobre todo a la luz de los éxitos obtenidos en aquellos casos en los que

no existía ninguna anomalía de la dinámica uterina, creemos que el tratamiento no es tan sólo útil en los casos de hiperdinamia sino en todos los casos de sufrimiento fetal. En un estudio realizado por nuestro grupo⁽⁸⁾ pudimos apreciar cómo incluso en aquellos casos en los que no se inhibía la dinámica uterina, casi el 50% de los casos mejoraban.

La pauta seguida por nuestro grupo sobre el tratamiento del sufrimiento fetal tiene como base la mejoría intraútero del estado bioquímico del feto y, si ésta no se consigue, practicar su inmediata extracción por la vía más indicada, que en función de las condiciones obstétricas será la vía vaginal o bien la vía abdominal. Es un hecho que, por definición, en ciertos centros el sufrimiento fetal equivale a finalización inmediata del parto, que tal como decíamos será por una u otra vía en función de las características obstétricas. Por lo tanto, si disponemos de una actitud terapéutica que en más del 70% de los casos condiciona una mejoría (en términos bioquímicos) del estado fetal intraparto, se producirá una disminución nada despreciable de la incidencia de dicha intervención con el descenso de la morbilidad debida a la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. McLean C, Ferriero D. Mechanism of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Sem Perinatol* 2004;**28**: 425-432.
2. Miyazaki FS, Nevarez F. Saline amnioinfusion for relief of repetitive variable decelerations; a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;**153**:301-306.
3. Wenstrom KD, Parsons MT. The prevention of meconium aspiration in labor using amnioinfusion. *Obstet Gynecol* 1989;**73**:647-651.
4. Gamissans O, Esteban-Altirriba J, Maiques V. Inhibition of human myometrial activity with a new beta-adrenergic of human myometrial activity with a new beta-adrenergic drug (DU 21220). *J Obstet Gynecol Br Commwl* 1969;**76**:656.
5. Cabero L, Cabero L. Sufrimiento fetal intraparto. Diagnóstico y tratamiento. En: Cabero L (ed). *Riesgo Elevado Obstétrico*. Masson. Barcelona, 1996, pág. 481.
6. Hack M, Shah D. Periventricular haemorrhage and tocolytic therapies. *Lancet* 2001;359.
7. Gokay Z, Ozcan T, Copel JA. Changes in fetal hemodynamics with ritodrina tocolisis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;**18**:44-6.
8. Quílez M, Cabero L, Nadal X y cols. Evolución del sufrimiento fetal intraparto tratado con betamiméticos sin inhibición de la dinámica uterina. *Clin Invest Gynecol Obstet* 1979;**6**:229.

Aspectos médico-legales en la asistencia al parto

L. Cabero

En los últimos años, nuestra especialidad ha evolucionado de manera espectacular, incorporando no tan sólo conceptos teóricos y fisiopatológicos sino incluso conceptuales, fruto de los avances tecnológicos, que han abierto horizontes y posibilidades difícilmente sospechadas previamente. Todo ello ha condicionado interesantes debates bioéticos y científicos, y con ellos se han abierto expectativas y creado esperanzas que no siempre se han visto cumplidas. En la medida de lo posible, las morbimortalidades han ido disminuyendo, aunque no desapareciendo, motivando en las pacientes unas expectativas que a veces no se ajustan a la realidad. Esta diferencia entre lo padecido y lo esperado muchas veces infiere a buscar una razón, cuando no culpabilidad, de algo o de alguien que lo justifique. Es en ese escenario como se ha visto incrementar, de manera muy preocupante, las demandas presentadas por parte de los pacientes que, descontentos con algún aspecto del proceso asistencial, reclaman lo que consideran justo, intentando compensar el bien no conseguido o el daño padecido con algún tipo de satisfacción, la mayoría de las veces económica. Esta tendencia, a su vez, ha sido responsable de que los profesionales cambien sus hábitos asistenciales, intentando evitar las situaciones conflictivas o incluso, a veces, optando por una medicina verdaderamente defensiva. Tanto una cosa como la otra no deja de ser un fracaso conceptual dado que el principal principio médico es curar al paciente de la forma más equitativa y justa posible, respetando su principio de autonomía.

De los diversos procesos asistenciales, los hay que motivan más conflictos médico-legales que otros, y

probablemente debido a que las expectativas de éxito o de no fracaso son mucho más grandes en unos que en otros. En un paciente canceroso, y además diabético y mayor de edad, es fácil que ocurra una complicación y que el paciente se muera. Cabe dentro de lo posible. Es más, es muy probable que eso sea así. Sin embargo, en un proceso de parto, es difícil, o como mínimo es muy poco frecuente que ocurra un accidente, hecho que hace que cuando ocurre, se piense siempre en que ha habido algún fallo asistencial, y por ello con derecho a compensación tanto moral como económica. Por lo tanto, dos procesos clínicos motivan dos expectativas de éxito totalmente distintos. Por lo tanto, no es de extrañar que haya procesos que son capaces de provocar más demandas que otros.

En cualquier caso, los profesionales hemos de ser conscientes de la responsabilidad y trascendencia de nuestros actos, desde la óptica médico-legal, a fin de evitar confrontaciones gratuitas e incluso resultados judiciales desafortunados, por el mero hecho de no ser cautos y prudentes en el ejercicio profesional.

El ejercicio profesional está sujeto a unas normas administrativas que lo regulan y que no pueden obviarse. Desde las titulaciones hasta los compromisos deontológicos, pasando por las obligaciones colegiales, etc., forman parte de la constelación de aspectos administrativos que configuran el escenario profesional. Por otro lado, la correcta *lex artis*, es decir, la aplicación de los conocimientos médicos específicos para cada caso, realizada en el escenario administrativo antes mencionado, constituye el acto médico por excelencia. De ello se infiere que cada uno de esos fac-

tores ha de cumplirse adecuadamente, y fielmente, si se quieren evitar problemáticas. Lamentablemente en los procesos formativos del médico actualmente se insiste poco en ellos, y no es raro ver cómo los nuevos profesionales tienen pocos conocimientos de los puntos cardinales médico-legales. Las diferencias entre informes y certificados, lo que significa una demanda penal *versus* una administrativa, lo que es un título y lo que es un diploma, lo que es una pericial, las bases del consentimiento informado, etc., y tantos elementos de utilización diaria, se desconocen habitualmente. No hay nada más peligroso que la ignorancia en este territorio, y nada más irresponsable que la idea de que hacer de médico es solamente la aplicación correcta de la *lex artis*.

Las sociedades científicas han realizado un importante esfuerzo para establecer puntos de referencia de incalculable valor, como son los protocolos de actuación clínica o de procedimientos o los documentos de consenso, o todas aquellas acciones encaminadas a analizar y consensuar una determinada acción médica. En este sentido, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) ha sido pionera ofreciendo desde hace años unos protocolos de mínimos, tanto de actuación clínica como de procedimientos, así como una serie de documentos de consenso y bioéticos. Todo ello ha facilitado la labor de los especialistas. Así mismo, ha facilitado el trabajo de los magistrados, permitiendo disponer de unos referentes sólidos y suficientemente contrastados, y prueba de ello ha sido el ingente número de sentencias favorables al médico por el mero hecho de haber actuado de acuerdo al protocolo de la Sociedad Científica. Lejos de significar un corsé de la actuación clínica, los protocolos han sido una herramienta insustituible en la acción cotidiana.

Sin embargo, todo y con lo dicho, en cada proceso existen toda una serie de puntos débiles o peligrosos que deben conocerse a la perfección, a fin de evitar las siempre desagradables consecuencias de las demandas. Esta aportación pretende concienciar a los profesionales sobre los mismos. Es decir, realzar todos los peligros que pueden acechar al ejercicio profesional con el fin de evitarlos o minimizarlos. Que una arteria que sangra ha de ligarse para evitar la hemorragia, es algo tan elemental que ni debería mencionarse, sin embargo, a veces la falta de revisión de un campo puede hacer que el cirujano no diagnostique tal anomalía,

y con ello que se presenten las complicaciones pertinentes y la eventualidad de la demanda por negligencia, que no por dolo. Por lo tanto, enfatizar que los campos antes de cerrarse han de ser revisados, es precisamente actuar de manera preventiva. Esto es lo que se pretende, en un proceso tan habitual como delicado como es el parto, incluyendo sus diferentes factores involucrados o aspectos relacionados con él. Así mismo se pone un especial énfasis en la real asociación entre lesión posterior del recién nacido y causa intraparto. Desde hace unos años, el conocimiento más profundo de las alteraciones ha permitido cuestionar de manera muy seria la asociación tan frecuente entre sufrimiento fetal y lesión posterior, reservando la misma a unos pocos casos con evidentes fases de hipoxia isquemia, correspondiendo la gran mayoría restante a procesos que en nada tienen que ver con la oxigenación propiamente dicha. ¿Cuántas sentencias desfavorables se han dictado basados en esos preceptos? Es por ello que se ha de hacer un esfuerzo muy importante para analizar desapasionadamente cada uno de los casos a fin de esclarecer quien es, a fin de cuentas, el responsable de la alteración del recién nacido. En ese camino, lleno de asperezas y de connotaciones, no solamente técnicas, muchas veces llega a concluirse que los procesos infecciosos o los inherentes a la prematuridad o a la patología fetal subyacente (retraso de crecimiento) son los agentes realmente responsables, y que la hipoxia (el llamado sufrimiento fetal) nada tiene que ver con la lesión observada. El feto/neonato tiene unas grandes capacidades adaptativas para prevenir las lesiones de sus células, que se habían ignorado o minimizado, y no en vano esas capacidades han sido las responsables de la ausencia de lesión en multitud de neonatos, y esto es necesario saberlo.

En modo alguno esta conferencia pretende ser una especie de guía para librar al médico de sus propias responsabilidades, o cómo informarle de cómo sortear la ética, la deontología, o incluso la justicia. Nada más lejos de la realidad. Lo que pretende es recordar al especialista los distintos pasos peligrosos con el fin de evitar las consecuencias que de ello puede derivarse, en definitiva, pretende conseguir una mejor calidad en el proceso del parto, evitándose de esa manera consecuencias tanto para el neonato como para la propia madre.

Y todo ello, en un marco asistencial adecuado, es decir, con una infraestructura adecuada para ello. No

nos cansaremos de ir repitiendo a lo largo de la obra que el acto médico requiere no tan sólo una correcta *lex artis*, sino también una pertinente estructura donde desarrollarse, y que su falta, en sí misma, puede representar un importante problema médico-legal, tal como lo avalan varias sentencias desfavorables, tanto para el médico como para el centro en donde se ejercía el acto médico. Relacionado con el parto, existe una sentencia dictada en Navarra basada en la falta de medios para monitorizar adecuadamente la fre-

cuencia cardíaca fetal, en la que se condenó al ginecólogo y, además, al centro en donde ocurrió el proceso. Por lo tanto, el profesional no ha de ser sensible solamente al acto médico, sino también en dónde se hace, haciendo valer sus requerimientos para poder ejercer.

Les recomiendo la lectura del libro «Aspectos medico legales en la asistencia al parto» (L. Cabero Ed.), de Editorial Panamericana, publicado en este mismo año.

FICHA TÉCNICA: KILOR® 40 mg GRANULADO Ferrimanitol ovoalbúmina. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada sobre contiene 300 mg (aprox.) de Ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe³⁺). **Excipientes:** Esencia de plátano, etil vainillina, lactosa, cloruro sódico, sacarosa. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro. **Posología y forma de administración: Adultos:** 1 sobre diario después de la comida principal. **Niños mayores de 3 años:** 1/2 sobre diario después de la comida principal. **Niños menores de 3 años:** 1/4 sobre diario después de la comida principal. **Contraindicaciones:** No debe administrarse en casos de: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del medicamento. Este medicamento contiene ovoalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo. -Hemosiderosis y hemocromatosis. -Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica. -Pancreatitis crónica y cirrosis hepática. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Puede observarse una disminución mutua de la absorción oral, tras la administración conjunta de tetraciclinas o penicilamina con preparados de hierro. Los preparados de hierro pueden disminuir la absorción de las sales de calcio, quinolonas (ciprofloxacina, etc) y levodopa. Los antiácidos pueden disminuir la absorción oral de los preparados de hierro. La toma de cualquiera de estos medicamentos se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de KILOR. KILOR 40 mg Granulado no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos. **Embarazo y lactancia:** Se han administrado dosis diarias de 300 mg de ferrimanitol ovoalbúmina en dos ensayos clínicos controlados a mujeres embarazadas. En uno de estos ensayos se administró dicho principio activo a 172 pacientes embarazadas desde la semana 24 de gestación a la semana 32. En un segundo ensayo clínico se administró a 201 pacientes embarazadas desde la semana 12 de gestación hasta el parto. En ningún caso se detectaron problemas para el feto. No se dispone de datos referentes a la excreción de ferrimanitol ovoalbúmina por la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** No se han descrito signos de afectación de la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. **Reacciones adversas:** Ocasionalmente, han sido descritas molestias gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, estreñimiento o diarrea), que suelen remitir al disminuir la dosis administrada o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento. Deposiciones con pigmentación negra. Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticas. **Sobredosificación:** No se han descrito casos de intoxicación. En caso de sobredosificación, podría producirse un cuadro de irritación gastrointestinal con náuseas y vómitos. Se recomienda un tratamiento sintomático y la rápida eliminación del fármaco no absorbido. **DATOS FARMACÉUTICOS: Incompatibilidades:** No se han descrito. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Envases conteniendo 30 sobres monodosis de papel complejo de aluminio con 300 mg de ferrimanitol ovoalbúmina. **PRESENTACIÓN Y PVP:** 30 sobres: PVP IVA4: 12,49 euros **Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal.** LABORATORIOS MENARINI, S.A. - Alfonso XII, 587 - 08918 Badalona (Barcelona) España - Fecha de revisión del texto: enero de 2006.

BIBLIOGRAFIA: (1) Idoate Gastearena M.A., Gil A.G., Azqueta A., Coronel M.P., Gimeno M. A comparative study on the gastroduodenal tolerance of different antianemic preparations. *Human & Experimental Toxicology* 2003; 22:137-141.

DENOMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD: ENANTYUM 12,5 mg, comprimidos recubiertos. ENANTYUM 25 mg, comprimidos recubiertos. ENANTYUM 25 mg, granulado para solución oral. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene: Dextetopropeno (DOE) 12,5 mg ó 25 mg (como dextetopropeno trometamol). Excipientes: Almidón de maíz, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, palmitoestearato de glicerol, hipromelosa, dióxido de titanio, propilenglicol, macrogol 6000. Cada sobre de granulado para solución oral contiene: Dextetopropeno (DOE) 25 mg (como dextetopropeno trometamol). Excipientes: glicirricinato amónico, neohesperidina dihidrocalcólica, amarillo de quinoleína (E-104), aroma de limón, sacarosa a la slica. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos: ENANTYUM 12,5 mg; comprimidos recubiertos, blancos y redondos. ENANTYUM 25 mg; comprimidos recubiertos ranurados, blancos y redondos. Granulado para solución oral. ENANTYUM 25 mg; Sobres conteniendo un granulado de color amarillo limón. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea, odontalgia. **Posología y forma de administración: Adultos:** De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 12,5 mg cada 4-6 horas, ó de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg. ENANTYUM no está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático. La administración conjunta con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco, por esto en caso de dolor agudo se recomienda la administración como mínimo 30 minutos antes de las comidas. **Ancianos:** En pacientes ancianos se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja (dosis total diaria 50 mg). La dosis puede incrementarse hasta la recomendada para la población general (adultos), una vez comprobada la buena tolerabilidad. **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5-9), la terapia debe iniciarse a dosis reducidas (dosis total diaria 50 mg) y ser monitorizada cuidadosamente. ENANTYUM no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh 10-15). **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. ENANTYUM no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina <50 ml/min). **Niños:** ENANTYUM no ha sido estudiado en niños. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños. **Contraindicaciones:** ENANTYUM no se administrará en los siguientes casos: Pacientes previamente sensibles al dextetopropeno, a cualquier otro AINE o a cualquier uno de los excipientes del producto. Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. Ej. ácido acetilsalicílico, u otros AINEs) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico. Pacientes con úlcera gastrointestinal activa u sospechada, o historia de úlcera gastrointestinal o dispepsia crónica. Pacientes con hemorragias gastrointestinales u otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos. Pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Pacientes con historia de asma bronquial. Pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min). Insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10-15). Pacientes con diatesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación. Durante el embarazo o lactancia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La seguridad del uso en niños no ha sido establecida. Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Como en todos los AINEs, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dextetopropeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal. En los raros casos en que se produzca hemorragia gastrointestinal u ulceración en pacientes que estén tomando dextetopropeno trometamol, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente. Todos los AINEs no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dextetopropeno trometamol en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la homeostasis, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección interacciones). Como todos los AINEs puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda. Como otros AINEs, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en alguna prueba de función hepática, y también incrementos significativos de la AST y ALT. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento. Se recomienda administrar con precaución ENANTYUM en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINEs dextetopropeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. Debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática, renal o cardíaca, así como en pacientes con otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos. En estos pacientes, la utilización de AINEs puede provocar un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia, ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco. Se recomienda precaución en el tratamiento de los pacientes ancianos, los cuales son generalmente más propensos a las reacciones adversas. Las consecuencias, p. Ej. hemorragia gastrointestinal y/o perforación, son a menudo más graves en forma dosis dependiente y pueden presentarse sin síntomas de aviso o historia previa en cualquier momento del tratamiento. Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir alteraciones en la funciones renal, cardiovascular o hepática por lo tanto, la función hepática y renal deben ser monitorizadas. El uso de dextetopropeno trometamol puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que deseen quedarse embarazadas. En mujeres que presenten dificultades para concebir o en estudio por infertilidad, deberá considerarse la retirada de dextetopropeno trometamol. ENANTYUM: Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o con insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en general: **Asociaciones no recomendadas:** Otros AINEs, incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día); la administración conjunta de varios AINEs puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. Anticoagulantes orales: existe un riesgo aumentado del efecto hemorrágico del anticoagulante oral (debido a la elevada unión del dextetopropeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente. Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente. Litio (descrito con varios AINEs): los AINEs aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dextetopropeno. Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Hidantoínas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados. **Asociaciones que requieren precaución:** Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): el dextetopropeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los anti-

perensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. Ej. pacientes deshidratados o ancianos con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dextetopropeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Metotrexato, administrado a dosis bajas, no más de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en ancianos. Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia. Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE. Sulfonilureas: los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas. **Asociaciones a tener en cuenta:** Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINEs debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta. Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia. Probencid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetopropeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronconjugación y requiere un ajuste de dosis del dextetopropeno. Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos. Mifepristona: Debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINEs no deberían utilizarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona. Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones. **Embarazo y lactancia:** ENANTYUM no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia. No se dispone de suficiente información para evaluar la seguridad del uso de ENANTYUM durante el embarazo. En estudios en animales se han encontrado efectos en el feto a dosis elevadas, probablemente como resultado de los efectos inhibidores del dextetopropeno en la síntesis de prostaglandinas. Los AINEs pueden inhibir las contracciones del útero y retrasar el parto. Además pueden inducir el cierre prematuro del ductus arterioso dando lugar a una hipertensión pulmonar neonatal e insuficiencia respiratoria. Los AINEs pueden deprimir la función plaquetaria fetal e inhibir la función renal del feto, provocando oligohidramnios y anuria neonatal. Se desconoce si el dextetopropeno se excreta en la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** ENANTYUM puede producir efectos reducidos o moderados sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, debido a la posibilidad de aparición de vértigo o somnolencia. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dextetopropeno trometamol en los ensayos clínicos, así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de ENANTYUM se tabulan a continuación, clasificados por órganos y sistemas y ordenados según frecuencia: reacciones frecuentes (1-10%), poco frecuentes (0,1-1%) y raras (0,01-0,1%). Otras reacciones que se han observado como muy raras o casos aislados (<0,01%), en ensayos clínicos o tras la comercialización de otras formas farmacéuticas de dextetopropeno también se incluyen. Trastornos de la sangre y sistema linfático: Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Neutropenia, trombocitopenia. Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafilático. Trastornos del metabolismo y nutrición: Raras (0,01-0,1%): Anorexia. Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes (0,1-1%): Alteraciones del sueño, ansiedad. Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes (0,1-1%) Cefalea, mareo. Raras (0,01-0,1%): Parästesia, Síncopa. Trastornos oculares: Muy raras o casos aislados (<0,01%): Visión borrosa. Trastornos del oído y laberinto: Poco frecuentes (0,1-1%): Vértigo; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Tinnitus. Trastornos cardíacos: Poco frecuentes (0,1-1%): Palpitaciones; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): taquicardia. Trastornos vasculares: Poco frecuentes (0,1-1%): Sofocos; Raras (0,01-0,1%): Hipertensión; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Hipotensión. Trastornos respiratorios, broncos y mediastínicos: Raras (0,01-0,1%): Bradipnea; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Troncoespasmo, disnea. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes (1-10%): Náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia Poco frecuentes (0,1-1%): Gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia. Raras (0,01-0,1%): Úlcera péptica, hemorragia o perforación (ver sección 4.4). Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Pancreatitis. Trastornos hepatobiliares: Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Daño hepatocelular. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Poco frecuentes (0,1-1%): rash; Raras (0,01-0,1%): Urticaria, acné, sudoración incrementada; Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Síndrome de Steven Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), enema angioneurótico, enema facial, reacciones de fotosensibilidad, prurito. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo. Raras (0,01-0,1%): dolor lumbar. Trastornos renales y urinarios: Raras (0,01-0,1%): Poliuria. Muy raras/Casos aislados (<0,01%): Nefritis o síndrome nefrótico. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Raras (0,01-0,1%): Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes (0,01-1%): Fatiga, dolor astenia, escalofríos, malestar general. Raras (0,01-0,1%): Enema periférico. Exploraciones complementarias. Raras (0,01-0,1%): Analítica hepática anormal. Las siguientes reacciones adversas podrían presentarse ya que se han observado para otros antiinflamatorios no esteroideos y pueden estar asociadas a los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematólogicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular). **Sobredosisificación:** En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dextetopropeno, debería administrarse carbón activado en la primera hora posterior a la ingestión. El dextetopropeno trometamol es dializable. **DATOS FARMACÉUTICOS: Incompatibilidades:** No se han descrito. **PRESENTACIÓN Y PVP:** ENANTYUM 25 mg: envase con 20 comprimidos, PVP/IVA: 6,68 Euros; envase con 500 comprimidos, PVP/IVA: 131,59 Euros. ENANTYUM 12,5 mg: envase con 20 comprimidos, PVP/IVA: 4,46 Euros; envase con 40 comprimidos, PVP/IVA: 8,02 Euros; envase con 500 comprimidos, PVP/IVA: 81,86 Euros. ENANTYUM 25 mg: envase con 20 sobres, PVP/IVA: 6,68 Euros. **Instrucciones de uso y manipulación:** ENANTYUM granulado: Disolver el total del contenido de un sobre en un vaso de agua, agitar para ayudar a disolver. La solución obtenida debe ser tomada inmediatamente tras su reconstitución. **Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR:** LABORATORIOS MENARINI, S.A. Alfonso XII, 587 - 08918 Badalona (Barcelona) España. **FECHA DE REVISIÓN:** Diciembre 2005.

REFERENCIAS: 1. Gay C, Planas E, Donado M, Martínez JM, Artigas R, Torres F, Mauledó D, Car-ganico G. **Analgesic Efficacy of Low Doses of Dextetopropeno in the Dental Pain Model.** *Clinical Drug Investigation* 1996; 11: 320-330. 2. Jiménez E, Gasco C, Arrieta J, Gómez J, Bartolomé. **Estudio de la eficacia analgésica del Dextetopropeno Trometamol 25 mg vs. Ibuprofeno 600 mg tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral.** *Medicina Oral* 2004; 9:138-48. 3. Vallés J, Borrás L, Sala J, Ballarín M, Artigas R. **Perfil de seguridad del dextetopropeno trometamol oral en asistencia primaria.** *IV Jornadas Nacionales de Farmacovigilancia.* València, 4 y 5 de abril de 2003. P 18.